

PRACE ORYGINALNE

Evaluation of nutrition knowledge using the komPAN questionnaire of patients after acute coronary syndrome
Ocena poziomu wiedzy żywieniowej za pomocą kwestionariusza komPAN pacjentów po ostrym zespole wieńcowym

Joanna Bieniek et al.

str. 1

Multilevel educational and motivational project in patients with myocardial infarction (MEDMOTION)
Projekt wielopoziomowej edukacji i motywacji u pacjentów z zawałem serca (MEDMOTION)

Aldona Kubica, Anna Bączkowska

str. 6

Atrial fibrillation in heart failure patients
Migotanie przedsionków u chorych z niewydolnością serca

Radosław Bartkowiak et al.

str. 11

PRACE POGLĄDOWE

Leczenie przeciwnowotworowe w chorobie nowotworowej
Anticoagulant therapy in cancer

Agnieszka Bureta i wsp.

str. 19

Stanowisko American Heart Association nt. alfabetyzmu zdrowotnego
Health literacy — scientific statement from the American Heart Association

Alicja Baska, Daniel Śliż

str. 34

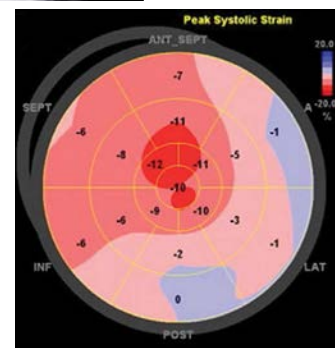
Nowoczesna terapia ACS oparta na prasugrelu — dostępna dla polskiego pacjenta

Modern therapy of ACS based on prasugrel — available to Polish patients

Beata Woźakowska-Kapłon

str. 49

PRACA KAZUISTYCZNA



Cardiac amyloidosis case report
Opis przypadku amyloidozy serca

Ewelina Kowalczyk et al.

str. 61

KARDIOLOGIA W OBRAZACH

Juvenile Takayasu arteritis
Młodzieńcze zapalenie tętnic Takayasu

Santosh Kumar Sinha et al.

str. 64

PATRONAT MEDIALNY

**ACTA
ANGIOLOGICA**

tvmed

ORGANIZATOR



IX Konferencja Postępy Terapii Przeciwnkrzepliwej i Przeciwpłytkowej

**20–21 listopada 2020 roku
Warszawa**

Kontakt:

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.ptpip.viamedica.pl



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.).

REDAKTOR NACZELNA/Editor-in-Chief

Beata Woźakowska-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 „ELEKTROTĘRAPIA”/Section “Electrotherapy”

Jacek Gajek (Wrocław)

DZIAŁ „DIAGNOSTYKA KARDIOLOGICZNA”/

/Section “Cardiology Investigations”

Andrzej Cacko (Warszawa)

DZIAŁ „KARDIOLOGIA I PRAWO”/

/Section “Cardiology and law”

Kamila Koćanda (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/fovia_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 dentyistów; Dz.U. nr 231, poz. 2326 z 22 października 2004 r.)

Prenumerata elektroniczna jest bezpłatna. Zamówienia drogą elektroniczną: 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 jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek 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/fovia_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/fovia_cardiologica



Konferencja hybrydowa Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

Nadciśnienie tętnicze w dobie pandemii — nowe czasy, stare problemy

Gdańsk, 16–17 października 2020 roku
Radisson Hotel & Suites

VIRTUAL MEETING



20-0586.001.011



www.hybrydowa.ptnt.pl

ORGANIZATOR



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.)

Spis treści/*Table of Contents*

PRACE ORYGINALNE/ORIGINAL PAPERS

Evaluation of nutrition knowledge using the komPAN questionnaire in acute coronary syndrome patients hospitalized in an invasive cardiology unit. A preliminary report

Ocena poziomu wiedzy żywieniowej za pomocą kwestionariusza komPAN pacjentów po ostrym zespole wieńcowym hospitalizowanych na oddziale kardiologii inwazyjnej. Doniesienie wstępne

Joanna Bieniek-Walenda, Anna Brończyk-Puzoń, Paweł Jagielski

1

Rationale for motivational interventions as pivotal element of multilevel educational and motivational project (MEDMOTION)

Uzasadnienie interwencji motywacyjnych jako kluczowego elementu projektu wielopoziomowej edukacji i motywacji u pacjentów z zawałem serca (MEDMOTION)

Aldona Kubica, Anna Bączkowska

6

Impact of atrial fibrillation on natural history and treatment of heart failure — a multicentre registry study

Wpływ migotania przedsionków na przebieg kliniczny i leczenie pacjentów z niewydolnością serca — dane z wieloośrodkowego rejestru

Radosław Bartkowiak, Iwona Gorczyca, Beata Woźakowska-Kapłon, Maciej Kluk

11

PRACE POGLĄDOWE/REVIEW PAPERS

Nowe spojrzenie na leczenie przeciwnkrzepliwe u pacjentów z chorobą nowotworową w dobie NOAC

Agnieszka Bureta, Bartosz Kwiatkowski, Małgorzata Lelonek

19

A fresh perspective on anticoagulant therapy in patients with cancer in the era of NOAC

Agnieszka Bureta, Bartosz Kwiatkowski, Małgorzata Lelonek

27

Stanowisko *American Heart Association* na temat alfabetyzmu zdrowotnego (*health literacy*) z 10 lipca 2018 roku z komentarzem

Alicja Baska, Daniel Śliż

34

Health literacy — scientific statement from the American Heart Association (July 10, 2018) with a commentary

Alicja Baska, Daniel Śliż

42

Nowoczesna terapia ostrych zespołów wieńcowych oparta na prasugrelu — dostępna dla polskiego pacjenta

Beata Woźakowska-Kapłon

49

Modern therapy of acute coronary syndromes based on prasugrel — available to Polish patients

Beata Woźakowska-Kapłon

56

PRACA KAZUISTYCZNA/CASE REPORT

Echo solves clinical puzzle — cardiac amyloidosis case report

Echo rozwiązuje kliniczną zagadkę — opis przypadku amyloidozy serca

Ewelina Kowalczyk, Karina Wierzbowska-Drabik, Piotr Lipiec, Jarosław D. Kasprzak

61

KARDIOLOGIA W OBRAZACH/IMAGES IN CARDIOLOGY

Juvenile Takayasu's arteritis with aortic dissection as initial presentation

Młodzięńce zapalenie tętnic Takayasu u dziecka z rozwarstwieniem aorty jako pierwszym objawem choroby

Santosh Kumar Sinha, Puneet Aggarwal, Mahmodula Razi, Kumar Himanshu, Siddarth Samrat, Vinay Krishna

64

NIETYDOLNOŚĆ SERCA/HEART FAILURE

Comparative study of left ventricular function in a group of asymptomatic patients with systemic sclerosis and a control group

Badanie porównawcze czynności lewej komory w grupie chorych z bezobjawową twardziną układową i w grupie kontrolnej

Meriem Drissa, Amine Boussema, Marouene Haloui, Mohamed Amine Soula, Marwa Chebbi, Habiba Drissa

65

KARDIOCHIRURGIA/CARDIAC SURGERY

Wada serca typu criss-cross heart współwystępująca z malpozycją wielkich naczyń i dekstrokardią — kompleksowe leczenie złożonej wrodzonej wady układu sercowo-naczyniowego o rzadkiej morfologii

Julia Haponiuk, Maciej Chojnicki, Katarzyna Leszczyńska, Konrad Paczkowski, Mariusz Steffens, Anna Romanowicz-Sołtyszewska, Marta Paśko-Majewska, Monika Opacian-Bojanowska, Katarzyna Gierat-Haponiuk, Paweł Macko, Ireneusz Haponiuk

72

Criss-cross heart, dextrocardia and transposition of the great arteries — a comprehensive management of a complex cardiovascular defect and rare morphology

Julia Haponiuk, Maciej Chojnicki, Katarzyna Leszczyńska, Konrad Paczkowski, Mariusz Steffens, Anna Romanowicz-Sołtyszewska, Marta Paśko-Majewska, Monika Opacian-Bojanowska, Katarzyna Gierat-Haponiuk, Paweł Macko, Ireneusz Haponiuk

76

KARDIOLOGIA I PRAWO/CARDIOLOGY AND LAW

Observational studies in cardiosurgical devices in light of Regulation 2017/745 on medical devices, and the provisions of Polish law

Badania obserwacyjne *in-label* sprzętu w kardiochirurgii w świetle rozporządzenia 745/2017 o wyrobach medycznych

Oskar Luty

80

SPRAWOZDANIE/REPORT

Nie tylko ISCHEMIA. Sprawozdanie z American Heart Association's Scientific Sessions 2019, Filadelfia 16–18 listopada 2019 roku

Tomasz Rechciński, Jarosław D. Kasprzak

84

Not only ISCHEMIA — report from AHA Scientific Sessions, Philadelphia, 16–18 November, 2019

Tomasz Rechciński, Jarosław D. Kasprzak

88

Od Redaktora



Szanowni Państwo,

Drodzy Czytelnicy,

choć mamy kalendarzową zimą, to aura za oknem i plany już wiosenne. Zanim jednak do nich przejdziemy, zachęcam do zapoznania się z „zimowym” jeszcze numerem czasopisma *Folia Cardiologica*. Wśród prac oryginalnych przeważają artykuły dotyczące edukacji zdrowotnej: „Evaluation of nutrition knowledge using the kompAN questionnaire in acute coronary syndrome patients hospitalized in an invasive cardiology unit. A preliminary report” Joanny Bieniek i wsp. oraz „Rationale for motivational interventions as pivotal element of multilevel educational and motivational project (MEDMOTION)” Aldony Kubicy i Anny Bączkowskiej. Na uwagę zasługuje również praca Radosława Bartkowiaka i wsp. „Impact of atrial fibrillation on natural history and treatment of heart failure — a multicentre registry study” stanowiąca kolejne opracowanie wieloośrodkowego rejestru dotyczącego populacji pacjentów z niewydolnością serca z towarzyszącym migotaniem przedsionków. Pragnę ponadto zwrócić Państwa uwagę na pracę poglądową z dziedziny doustnej terapii przeciwkrzepliwej u osób z chorobą nowotworową. Coraz szersze wskazania

dotyczące doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) w tej grupie chorych niewątpliwie czynią antykoagulację łatwiejszą i przyjaźniejszą dla pacjentów z chorobami onkologicznymi, niemniej niosą pewne ograniczenia i zagrożenia. Jakże? Po odpowiedź na to pytanie odsyłam do artykułu Agnieszki Burety i wsp. „Nowe spojrzenie na leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z chorobą nowotworową w dobie NOAC”. Intencją kolejnego artykułu poglądowego „Nowoczesna terapia ostrych zespołów wieńcowych oparta na prasugrelu — dostępna dla polskiego pacjenta” jest przedstawienie możliwości terapii nowoczesnym, silnym inhibitorem receptorów płytkowych P2Y₁₂, dotychczas ze względów ekonomicznych niedostępnym dla polskich pacjentów. Kolejne interesujące doniesienia i prace czekają na Państwa w stałych działach czasopisma.

Zapraszając serdecznie do lektury niniejszego numeru, anonsuję już teraz V Konferencję Czasopisma *Folia Cardiologica*, która będzie się odbywała 17–18 kwietnia 2020 roku, czyli tydzień po świętach wielkanocnych. Jest to okres szczególnie obfitujący w wydarzenia konferencyjne, dlatego — by ułatwić Państwu wybór i zachęcić do udziału w tej właśnie tej konferencji — przedstawiamy jej program.

Do zobaczenia w Warszawie u progu wiosny!

Redaktor Naczelna

B. Wożakowska-Kapłon

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



Konferencja pod patronatem
Łódzkiego Oddziału
Towarzystwa Internistów Polskich

ŁÓDŹ
28 listopada 2020 roku

FORUM INTERNISTÓW 2020

Szczegółowe informacje oraz bezpłatna rejestracja:

www.foruminternistow.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



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.)

Evaluation of nutrition knowledge using the komPAN questionnaire in acute coronary syndrome patients hospitalized in an invasive cardiology unit

A preliminary report

Ocena poziomu wiedzy żywieniowej za pomocą kwestionariusza komPAN pacjentów po ostrym zespole wieńcowym hospitalizowanych na oddziale kardiologii inwazyjnej. Doniesienie wstępne

Joanna Bieniek-Walenda¹ , Anna Brończyk-Puzoń² , Paweł Jagielski³ 

¹Department of Clinical Nursing, Faculty of Health Sciences, Medical University of Warsaw

²Silesian Center for Rehabilitation and Prevention

³Department of Nutrition and Drug Research, Jagiellonian University Medical College, Krakow

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases are the major cause of mortality in Poland. Thus, both primary and secondary prevention should include lifestyle modification, including proper nutrition. The aim of the study was to examine dietary habits and nutritional beliefs for the purpose of evaluating the nutrition knowledge of cardiac patients after an acute coronary syndrome [ACS; non-ST-segment myocardial infarction (NSTEMI) and ST-segment myocardial infarction (STEMI)] undergoing invasive treatment.

Material and methods. The study included 100 patients, including 35 women and 65 men aged 53.43 ± 10.11 years [mean $\pm$ standard deviation (SD)], admitted urgently due to ACS to the 2nd Department of Cardiology. The study used part C of the questionnaire: “Nutrition Beliefs” that consisted of 25 statements assessing nutrition knowledge. For each correct answer (“True” or “False”), 1 point was assigned, and for an incorrect answer or “Hard to say”, 0 points were assigned. Then, the points were added up.

Results. It was found that only 20.8% (N = 21) of subjects followed dietary recommendations as advised by a physician. The majority of respondents were diagnosed with an excessive body mass: obesity in 35.4% (N = 35) of subjects, and overweight in 38.4% (N = 38) of subjects. Nutritional self-assessment was reported to be at a good level in 71.3% of patients (N = 72). However, the actual nutrition knowledge was found to be at a good level in only 6.9% (N = 7) of subjects.

Conclusion. Patient nutrition knowledge as assessed using the komPAN questionnaire was found to be mostly at a satisfactory level, despite high self-assessment results provided by the respondents. There is a great need for regular nutrition education.

Key words: cardiovascular diseases, nutrition knowledge, komPAN questionnaire

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 1–5

Introduction

Cardiovascular diseases (CVDs) are the major cause of mortality in Poland. In 2013, more than 177,000 people died due to cardiac causes in Poland, amounting to 45.8% of all deaths, which translated to 461 deaths due to CVD per 100,000 population. Among CVD, the highest proportion of deaths, similarly to all Europe, was due to ischemic heart disease (23% or 41,000 of cardiac deaths in 2013), including myocardial infarction (9% or 15,000 of cardiac deaths) [1]. Acute coronary syndrome (ACS) is defined as cardiomyocyte death due to prolonged ischemia [2]. Myocardial infarction (MI) may be the initial manifestation of ACS or may occur repeatedly in patients with established ischaemic heart disease. The clinical classification of MI based on the management strategies, such as reperfusion therapy, includes ST-elevation myocardial infarction (STEMI) due to coronary occlusion leading to myocardial necrosis and persistent ST-segment elevation in the electrocardiogram (ECG) [2]. Non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) is a clinical syndrome caused by acute or progressive coronary obstruction [unstable angina (UA)] leading to myocardial necrosis without ST-segment elevation in ECG. The pathomechanism of UA and/or NSTEMI includes thrombosis on a preexisting ruptured plaque, progressive coronary lumen obstruction, arterial spasm, and myocardial oxygen supply and demand imbalance [2].

The aim of the study was to examine dietary habits and nutritional beliefs for the purpose of evaluating the nutrition knowledge of cardiac patients after ACS (NSTEMI or STEMI) undergoing invasive treatment.

Material and methods

The study involved 100 patients who were urgently admitted due to ACS to the 2nd Department of Cardiology, American Heart of Poland (Polsko-Amerykańskie Kliniki Serca), in Bielsko-Biała, Poland, including 35 women and 65 men aged 53.43 ± 10.11 years [mean $\pm$ standard deviation (SD)]. The study was performed between June and November 2017. All ACS patients underwent coronary angiography and/or percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with implantation of 1–2 drug-eluting stents (DES) or were selected for coronary artery bypass grafting (CABG).

The study included stable patients in appropriate mental condition who provided an oral consent for participation in the study. To avoid misunderstanding of instructions, questions, or the meaning of some questionnaire items, the questionnaire was filled in by the participants in a presence of an investigator.

The study used the kompAN questionnaire, developed in 2014 by the Study Group on Behavioural Determinants of Nutrition (Zespół Behawioralnych Uwarunkowań Żywienia) at the Committee of Human Nutrition Science, Polish Academy of Sciences (head: Prof. Jan Gawęcki). The internal validity of the questionnaire was verified in 2014–2015 in a national study performed by Prof. Lidia Wądołowska. The study used part C of the questionnaire: “Nutrition Beliefs” that consisted of 25 statements assessing nutrition knowledge. For each correct answer (“True” or “False”), 1 point was assigned, and for an incorrect answer or “Hard to say”, 0 points were assigned. Then, the points were added up. Overall nutritional knowledge categories and recoding of the answers to the set of statements regarding food and nutrition are shown in Table 1.

The study also included basic anthropometric measurements. Body weight was measured in the morning, in fasting conditions, in light clothing without shoes. Weight circumference (cm) was measured using a standard anthropometric tape measure at mid-distance between the highest point of the iliac crest and the lowest point of the costal arch in the mid-axillary line [3]. Height was measured using the Tanita HR 100 stadiometer (TANITA Corporation).

Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 25 software. Normal distribution of the analyzed variables was verified using the Shapiro-Wilk test. Differences between the groups were tested using univariate analysis of variance (ANOVA) or its non-parametric counterpart, the Kruskal-Wallis test. Statistical significance was set at $\alpha = 0.05$.

Results

In the study group, only 20.8% (N = 21) subjects followed dietary recommendations as advised by a physician. Most respondents had excessive body weight. Obesity was diagnosed in 35.4% (N = 35) of study subjects, and overweight in 38.4% (N = 38) of study subjects. Figure 1

Table 1. Recoding of the responses to the kompAN questionnaire on food and nutrition

Recoding		Respondent grouping	
Text label	Points	Level of nutrition knowledge	Overall score
"True"	1	Unsatisfactory	0–8
"False"	0	Satisfactory	9–16
"Hard to say"	0	Good	17–25

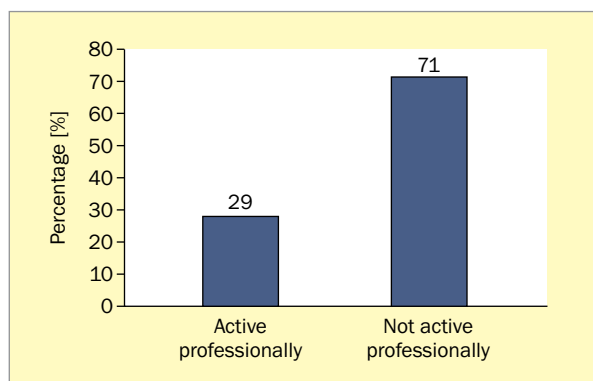


Figure 1. Characteristics of professional activity in the study group

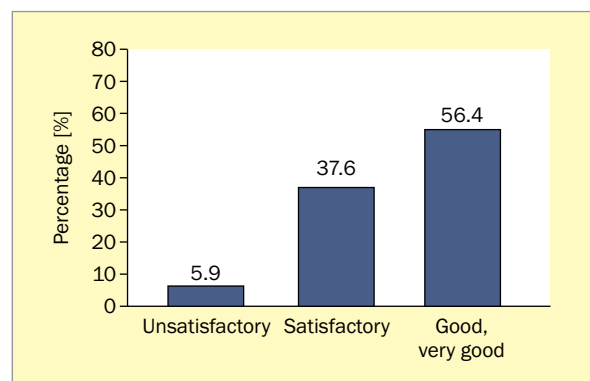


Figure 3. Patient self-assessment of nutrition knowledge

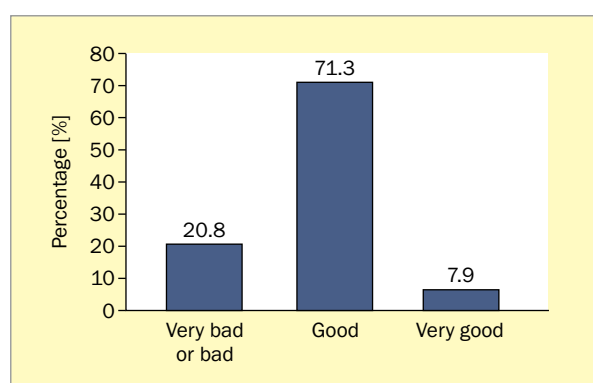


Figure 2. Patient self-assessment of dietary habits

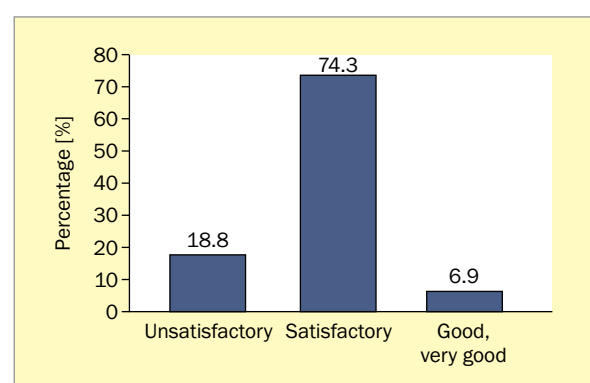


Figure 4. Assessment of nutrition knowledge among patients using the komPAN questionnaire

shows the breakdown of the study population in regard to professional activity.

The question “How do you rate your dietary habits?” was answered “good” by 71.3% (N = 72) of the respondents. Figure 2 shows answers to this question given by the respondents. Similarly, the question “How do you rate your nutrition knowledge?” was answered “good” or “very good” by 56.4% (N = 57) of the respondents. Figure 3 shows answers to this question given by the respondents.

In the second part of the study, the komPAN questionnaire was used to evaluate the actual nutrition knowledge of the respondents. It was rated as good in only 6.9% (N = 7) of the respondents. Results of the evaluation of nutrition knowledge in the study group are shown in Figure 4.

In addition, the study showed an association between the level of nutrition knowledge and the level of education in the study group ($p = 0.0076$ by ANOVA). Respondents with vocational education showed a significantly lower level of nutrition knowledge compared to the respondents with higher education ($p < 0.05$ by post-hoc Tukey test). Table 2 shows the relationship between the level of education and the level of nutrition knowledge in the study group.

The study showed no association between nutrition knowledge and professional activity, body mass index, gender, diet, and self-assessment of dietary habits and nutrition knowledge ($p > 0.05$).

Discussion

Technical and scientific advances have contributed to the discovery of relations between diet and health status, which has led to the concept of functional foods. It has been shown that in addition to valuable nutrients, foods also contain beneficial substances that have an impact on prevention, or even treatment of civilization-related diseases, including CVD [4]. For this reason, the role of dietary recommendations among lifestyle modifications in patients at high cardiovascular risk have been established for years [5]. Schuler et al. showed that slower progression of coronary artery disease resulted from modification of two risk factors over 12 months, including physical activity and change in dietary habits [6]. Thus, it seems important that rational CVD prevention be targeted at healthy lifestyle, including proper nutrition in both primary and secondary

Table 2. Assessment of the relationship between nutrition knowledge and education of the respondents

Level of education	Nutrition knowledge						*p
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	
Primary	11	12.45	2.34	13.00	8.00	16.00	0.0076
Lower vocational	39	10.59	4.02	10.00	3.00	19.00	
Secondary (general or technical)	36	11.89	3.47	12.00	5.00	20.00	
Higher (bachelor, engineer, master degree)	15	14.27	2.52	14.00	10.00	20.00	

*Univariate ANOVA

prevention [7]. In our study group, nutrition knowledge was satisfactory in most respondents. In 62 randomly chosen patients with established ischemic heart disease and previous MI who were subjected to comprehensive cardiac rehabilitation, Piejko et al. [8] noted significant differences in the rates of western food consumption and nutrition errors which were attributed by the authors to a low level of nutrition knowledge and established poor dietary habits. Łuczak et al. [9] found that appropriate nutrition in patients with a prior MI depended significantly on their financial status. These authors also showed that patients' knowledge regarding cardiac rehabilitation was significantly related to their education level [9]. In our study, we also showed that the level of education had an impact on nutrition knowledge. Kobuszewska et al. [10] studied 191 patients admitted for coronary angiography and showed that men paid no attention to daily nutrition and composition of ingested foods. In addition, those patients had difficulties with identification of cholesterol-rich products [10]. Based on these results, the authors concluded that for CVD prevention, more attention should be paid to preventive efforts targeted at reduction of dietary risk factors, which are mostly related to inadequate level of knowledge among the studied patients [10]. These results

are also consistent with the findings of the 2003–2005 WOBASZ study, multicenter national health survey that included 803 subjects with a history of CVD, including MI, coronary artery disease, heart failure, stroke, valvular heart disease, and previous PTCA or CABG. It was shown that the study group was characterized by a low level of knowledge on non-drug approaches to the prevention of cardiac disease, and a low quality of dietary habits [11].

Conclusions

Patient nutrition knowledge as assessed using the komPAN questionnaire was found to be mostly at a satisfactory level, despite high self-assessment results provided by the respondents. There is a great need for regular nutrition education both on an outpatient and inpatient basis in cardiology and cardiac rehabilitation units.

Due to a small study sample, the results should not be extrapolated more widely. However, the authors plan to continue their studies.

Conflict(s) of interest

The authors declare no conflicts of interests.

Streszczenie

Wprowadzenie. Choroby układu sercowo-naczyniowego są największym zagrożeniem życia w Polsce, a tym samym stanowią najczęstszą przyczynę śmiertelności. Dlatego prewencja pierwotna i wtórna powinna uwzględniać modyfikację stylu życia, w tym prawidłowe odżywienie. Celem pracy było badanie poglądów i zwyczajów żywieniowych pod kątem oceny wiedzy żywieniowej chorych reprezentowanych przez pacjentów oddziału kardiologicznego po ostrym zespole wieńcowym (ACS; zawał serca bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI] i zawał serca z uniesieniem odcinka ST [STEMI]) poddanych leczeniu inwazyjnemu.

Materiał i metody. Badaniem objęto 100 chorych, w tym 35 kobiet i 65 mężczyzn w wieku $53,43 \pm 10,11$ roku (średnia $\pm$ odchylenie standardowe [SD]) przyjętych na II Oddział Kardiologii w trybie pilnym z powodu ACS. W badaniu posłużono się częścią C kwestionariusza „Poglądy na temat żywności i żywienia” składającego się z 25 pytań służących ocenie wiedzy żywieniowej. Wszystkim stwierdzeniom przypisano 1 punkt za każdą poprawną odpowiedź („Prawda” lub „Fałsz”) i 0 punktów za odpowiedź błędną lub „Trudno powiedzieć”, a następnie zsumowano punkty.

Wyniki. W badanej grupie jedynie 20,8% (n = 21) osób stosowało zalecenia żywieniowe na polecenie lekarza. Wśród większości respondentów rozpoznano nadmierną masę ciała: otyłość u 35,4% (n = 35), nadwagę u 38,4% (n = 38) badanych osób. Samoocenę sposobu żywienia na poziomie dobrym deklarowało 71,3% osób (n = 72). Jednak wiedza żywieniowa na poziomie dobrym dotyczyła zaledwie 6,9% (n = 7) badanych.

Wnioski. Wiedzę pacjentów oceniona za pomocą kwestionariusza komPAN zaprezentowano na poziomie dostatecznym mimo wysokiej samooceny respondentów. Istnieje duża potrzeba prowadzenia regularnej edukacji żywieniowej.

Słowa kluczowe: choroby układu sercowo-naczyniowego, wiedza żywieniowa, kwestionariusz komPAN

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 1–5

References

1. [http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/statystyka-zgnow-i-umieralnosci-z-powodu-chorob-ukladu-krazenia,22,1,\(10.12.2017\).](http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/statystyka-zgnow-i-umieralnosci-z-powodu-chorob-ukladu-krazenia,22,1,(10.12.2017).)
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2012; 33(20): 2551–2567, doi: [10.1093/eurheartj/ehs184](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs184), indexed in Pubmed: [22922414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22922414/).
3. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva 2008.
4. Saluk-Juszczak J. Antocyjany jako składnik żywności funkcjonalnej stosowanej w profilaktyce chorób układu krążenia. Postepy Hig Med Dosw. 2010; 64: 451–458.
5. Stewart RAH, Wallentin L, Benatar J, et al. STABILITY Investigators. Dietary patterns and the risk of major adverse cardiovascular events in a global study of high-risk patients with stable coronary heart disease. Eur Heart J. 2016; 37(25): 1993–2001, doi: [10.1093/eurheartj/ehw125](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw125), indexed in Pubmed: [27109584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27109584/).
6. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. Circulation. 1992; 86(1): 1–11, doi: [10.1161/01.cir.86.1.1](https://doi.org/10.1161/01.cir.86.1.1).
7. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Szostak WB, et al. Prewencja chorób sercowo-naczyniowych – postępy 2015. Med Prakt. 2016; 304: 23–32.
8. Piejko L, Nowak Z, Nawrat-Szołtyś A, et al. Wybrane zachowania zdrowotne a jakość diety pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca i po przebyłym zawałe serca. Rozprawy Naukowe Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu. 2017; 59: 30–37.
9. Łuczak M, Połusznia-Owczar M. Rehabilitacja kardiologiczna czynnikiem poprawy jakości życia chorych po przebyłym zawałe mięśnia sercowego. Innowacje w Pielęgniarstwie. 2016; 1(4): 16–25, doi: [10.21784/iwp.2016.020](https://doi.org/10.21784/iwp.2016.020).
10. Kobuszewska L, Sokołowska B, Kobus G, et al. Poziom wiedzy pacjentów kierowanych na koronarografię na temat prewencji wtórnej choroby wieńcowej. Probl Hig Epidemiol. 2014; 95: 165–169.
11. Waśkiewicz A, Piotrowski W, Sygnowska E, et al. Quality of Nutrition and Health Knowledge in Subjects With Diagnosed Cardio-Vascular Diseases in the Polish population – National Multicentre Health Survey (WOBASZ). Kardiologia Pol. 2008; 66(5): 507–513, indexed in Pubmed: [18537058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18537058/).

Rationale for motivational interventions as pivotal element of multilevel educational and motivational project (MEDMOTION)

Uzasadnienie interwencji motywacyjnych jako kluczowego elementu projektu wielopoziomowej edukacji i motywacji u pacjentów z zawałem serca (MEDMOTION)

Aldona Kubica , Anna Bączkowska 

Department of Health Promotion, *Collegium Medicum*, Nicolaus Copernicus University, Bydgoszcz, Poland

Abstract

Introduction. The Multilevel Educational and Motivational intervention in patients after myocardial infarction (MEDMOTION) project has been designed to test the comprehensive strategy of treatment after acute coronary syndrome. The aim of MEDMOTION is to improve the efficacy of secondary prevention, complementing patients' education with motivational interventions.

Material and methods. Individualised motivation and complex health education, started during hospitalisation and continued after discharge, explaining the pathophysiology and symptoms of the disease, elucidating goals and potential benefits of treatment, and highlighting the risk of premature termination of therapy, with the use of additional methods helping patients to remember the treatment schedule, will be applied to enhance adherence to treatment, resulting in improved clinical outcomes. Interventions targeting the attitudes and knowledge of nurses and physicians form part of the MEDMOTION project, including analysis of the strengths and weaknesses of medical staff in the context of motivation and therapeutic education, workshops on interpersonal (medical staff and patient) communication, motivational and educational strategies.

Conclusion. We believe that motivational actions, complementing educational interventions, are essential for successful secondary prevention after ACS.

Key words: motivation, education

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 6–10

Introduction

A widespread belief exists that better education of patients might improve clinical outcomes after acute coronary syndrome (ACS) due to the impact on cardiovascular risk factors (CVRFs) management [1, 2]. Lifestyle modifications and adherence to treatment has been shown to be effective in CVRFs management and to reduce major cardiovascular adverse events (MACE) [3, 4]. On the other hand, many patients do not follow medical recommendations [5, 6].

Early, in-hospital initiation of a preventive strategy including education and motivation might increase the likelihood of successful treatment [7, 8].

We have designed **Multilevel Educational and Motivational** intervention in patients after myocardial infarction (MEDMOTION) to test the comprehensive strategy of treatment after ACS.

The aim of MEDMOTION is to improve the efficacy of secondary prevention, complementing patient education with motivational interventions.

Address for correspondence: prof. dr hab. n. o zdr. Aldona Kubica, Katedra i Zakład Promocji Zdrowia, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Techników 3, 85–801 Bydgoszcz, Poland, phone 52 585 21 93, fax 52 585 40 24, e-mail: aldona.kubica@gmail.com

Material and methods

The MEDMOTION project has been designed as a multicentre study with a two-year follow-up. After the observational phase of the study, a randomised, open-label, multicentre study phase is planned. The project is currently in the initiation phase.

We assumed that individualised, motivation and complex health education started during hospitalisation and continued after discharge, explaining the pathophysiology and symptoms of the disease, elucidating goals and potential benefits of treatment, and highlighting the risk of premature termination of therapy, with the use of additional methods helping patients to remember the treatment schedule, will enhance adherence to treatment and result in improved clinical outcomes [9–11].

Educational and motivational interventions within the MEDMOTION project will be applied as standardised procedures according to the previous experience of the Guidelines Applied to Practice (GAP) project [12]. The introduction of quality improvement procedures resulted in mortality reduction at 12 months. However, comparison of outcomes obtained in 11 control 'wanting to improve' hospitals that were not selected as one of the 10 GAP intervention hospitals demonstrated that the control hospitals did not achieve the level of change observed in the participating hospitals [13].

According to the findings of the meta-analysis by Auer et al. [14], interventions may be more effective when they target not only the patient but also the providers and the healthcare system.

Considering these findings, several interventions targeting the attitudes and knowledge of nurses and physicians are being conducted as a part of the MEDMOTION project, including analysis of the strengths and weaknesses of medical staff in the context of motivation and therapeutic education, workshops on interpersonal (medical staff and patient) communication, motivational and educational strategies.

One highly efficient way to achieve motivation for introducing dietary changes and healthy lifestyle behaviour of post-ACS patients is a motivational interview (MI) by medical and healthcare staff. MI is a widely used, scientifically-tested and clinically relevant method developed by Miller and Rollnick [15, 16] of patient counselling in primary and secondary care, successfully applied to a number of diseases and addictions. Effective application of both in-hospital MI interventions on cardiovascular disease risk factors as well as of post-discharge behavioural interventions (telephone-based, text messages) have been already reported [17–21]. MI has been also successfully used for lifestyle problems which are however closely connected with ACS interventions, *inter alia* for weight loss and smoking cessation [22], as well as for medication adherence [23].

MI promotes partnership-oriented counselling interventions of healthcare staff with the patient. It departs from the traditional prescriptive approach that relies on expert-driven persuasion by instead encouraging counselling, exhortation and support leading to patient-driven change initiation. Conducive to change implementation is the creation of a positive atmosphere and a collaborative relationship with the patient. Change elicitation results from evoking the patient's intrinsic motivation for behavioural change by drawing on personally meaningful goals. The patient's autonomy is fully respected, which entails shifting the decision to implement behavioural changes and the responsibility of change implementation outcomes from medical staff to patient.

Thus, change is not imparted but elicited, and, in consequence, is highly effective in sustained self-control instigating lifestyle changes. The four underlying principles that guide MI involve expressing empathy by medical staff, emphasising discrepancy between the current state and the patients' future well-being, 'rolling' with patients' resistance to change, and bolstering their self-efficacy and self-regulation [16]. These principles are immersed in a specific style of interpersonal communication which boils down to the keywords mentioned above, *i.e.* collaboration, evocation, and autonomy.

The MI approach to medical recommendations adherence in both in-hospital and post-discharge ACS patients is one of many methods that may boost patients' intrinsic motivation to maintain lifestyle modifications and enhance the long-term efficacy of CVRF management measures. Potentially, it may entail interventions resulting in the three key areas of post-ACS therapy: dietary changes, physical activity, and medication adherence. However, some training of healthcare staff is needed in education and support provision, and in interpersonal communication, as well as in patients' intrinsic motivation evocation and enhancement.

To allow direct efficacy evaluation of educational and motivational interventions, a comprehensive post-ACS in-hospital patient evaluation regarding readiness for hospital discharge is planned, as well as a post-discharge assessment of adherence to pharmacological treatment and functioning in the follow-up phase, and the use of dedicated self-reported questionnaires. It is expected that a comprehensive, multi-stage assessment of patients would improve the quality of medical care by personalising educational and therapeutic interventions [24, 25]. The Readiness for Hospital Discharge after Myocardial Infarction Scale (RHD-MIS) [26] was designed for in-hospital evaluation, while the Adherence in Chronic Diseases Scale (ACDS) [27–30] and the Functioning in Chronic Illness Scale (FCIS) [31, 32] were devised for the examination during follow-up visits.

The RHD-MIS was developed as a tool to improve the quality of the discharge process, enabling assessment of the patients' knowledge, expectations and concerns, as

well as identifying any field requiring additional intervention in clinical conditions [26]. The questionnaire consists of 23 questions: 16 self-reported by patients (a subjective assessment of patients' knowledge – seven items, and expectations – nine items) and seven assessed by the medical staff during a consultation with the patient (an objective assessment of patients' knowledge). An additional five not-scored items reflect the patient's situation [26, 32].

The ACDS is a reliable tool allowing the identification of subjects prone not to follow the prescribed therapy [27]. Moreover, it determines the most common non-adherence reasons. This simple and easy-to-apply in everyday practice questionnaire has the potential to improve adherence to treatment and clinical outcome. All seven items refer to determinants of adherence associated with behaviours and factors that can indirectly influence adherence and are related to situations and patients' convictions [27–30].

The FCIS has been designed for comprehensive assessment of the overall functioning of the patient in chronic disease [31]. The impact of the disease essentially covers all areas of human functioning, including the physical, emotional and spiritual spheres, as well as functioning in society [31, 32]. The questionnaire consists of 24 questions divided into three parts evaluating the impact of the disease on the patient (eight items), the patients' impact on the disease (eight items), and the impact of the disease on patients' attitudes (eight items). The FCIS evaluates various aspects of how patients function with chronic disease in a quick and simple way, allowing the diagnosis of deficit areas in order to implement appropriate therapeutic and educational interventions [31]. The application of this diagnostic comprehensive strategy based on self-reported questionnaires previously tested in patients with coronary artery disease after ACS treated with PCI is planned to guide additional motivational and educational interventions application.

Discussion

Several multiple studies evaluating interventions targeting an increase in long-term adherence to treatment by patients have been previously performed [19, 33–36]. Ockene et al. [37] proposed a categorisation of interventions analysing long-term adherence on the basis of a conceptual model that considers the levels of intervention. The first tier, patient-level interventions address patients directly through counselling, education, or patient-specific order sets [37]. The second tier, healthcare provider-level interventions concern the attitudes or knowledge of healthcare providers (e.g. improving physicians' skills and effectiveness in counselling through an educational programme or education/reminders on the benefits of specific therapies) [37, 38]. The third tier, system-level interventions investigate global

change in the organisation of care (e.g. critical pathways or facility outcome reporting) [37, 39].

Recognising this categorisation of interventions, Auer et al. [14] conducted a systematic review and meta-analysis to determine whether in-hospital secondary prevention interventions improve outcomes of patients who have suffered an acute coronary syndrome. The systematic review included at least patient-level interventions, with some operating additionally at the provider and/or system levels in 16 clinical controlled trials (2,467 patients) and in 10 before-and-after studies (38,581 patients) [14].

The overall pooled relative risk (RR) for all-cause mortality between the intervention and control groups was 0.78 [95% confidence interval (CI): 0.71–0.86] using a random-effect model. The favourable result was mainly driven by results obtained in before-and-after studies that examined 3,680 deaths RR = 0.77 (95% CI: 0.66–0.90), while no benefit was observed in clinical controlled trials RR = 0.96 (95% CI: 0.64–1.44) based on analysis of 99 deaths. Moreover, if the intervention involved only patients through counselling and education, the RR was 0.93 (95% CI: 0.63–1.36), whereas it was 0.77 (95% CI: 0.65–0.92) if the intervention also included a provider-level or system-level intervention. However, continuation of interventions in an outpatient setting was not associated with better outcomes compared to in-hospital interventions only (RR = 0.84, 95% CI: 0.58–1.22 vs. RR = 0.78, 95% CI: 0.65–0.94 respectively) [14]. The RR for reinfarction was 0.59 (95% CI: 0.32–1.07), however substantial heterogeneity ($p = 0.04$) was observed, thus the results should be considered with caution. For before-and-after studies that examined only 41 reinfarctions, RR was 0.81 (95% CI: 0.20–3.31), while for clinical trials the RR was 0.51 (95% CI: 0.23–1.13) based on analysis of 87 reinfarctions [14].

The evidence of the impact of interventions aimed at increasing long-term adherence to treatment on mortality is promising, but not definitive because it was seen in before-and-after studies only, not in clinical controlled trials [14]. Accordingly, a large scale randomised controlled clinical trial comparing prevention interventions with usual care is needed.

The MEDMOTION project answers this call. The non-systematic review previously published by Duryee showed no benefits from in-hospital education after myocardial infarction that considered only isolated patient-level interventions [1]. Therefore, the MEDMOTION project will apply multilevel (in-hospital, early post-discharge – up to the end of the first year, and late post-discharge – up to the end of the second year of follow-up), standardised (standard MEDMOTION brochures, scenarios and scales), and personalised educational and motivational interventions (tools selected according to personal needs).

Conclusion

We believe that motivational actions complementing educational interventions are essential for successful secondary prevention after ACS.

Conflict(s) of interest

The authors declare no conflict of interest.

Streszczenie

Wstęp. Wielopoziomową interwencję edukacyjną i motywacyjną u pacjentów po zawale serca [*Multilevel Educational and Motivational intervention in patients after myocardial infarction* (MEDMOTION)] zaprojektowano w celu przetestowania kompleksowej strategii leczenia po ostrym zespole wieńcowym (ACS). Celem projektu MEDMOTION jest poprawa skuteczności profilaktyki wtórnej poprzez uzupełnienie edukacji pacjentów interwencjami motywacyjnymi.

Materiał i metody. Indywidualizowana motywacja i kompleksowa edukacja zdrowotna rozpoczęta podczas hospitalizacji i kontynuowana po wypisaniu, wyjaśniając patofizjologię i objawy choroby, ukazując cele i potencjalne korzyści leczenia oraz podkreślając ryzyko przedwczesnego zakończenia terapii, z wykorzystaniem dodatkowych metod pomagających pacjentom pamiętać harmonogram leczenia, zostaną zastosowane w celu poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz uzyskania lepszych wyników leczenia. Interwencje ukierunkowane na postawy i wiedzę pielęgniarek oraz lekarzy, stanowiące część projektu MEDMOTION, obejmują analizę mocnych i słabych stron personelu medycznego w kontekście motywacji i edukacji terapeutycznej, warsztaty na temat komunikacji interpersonalnej (między personelem medycznym a pacjentem), stosowania strategii motywacyjnych i edukacyjnych.

Wniosek. Zdaniem autorów działania motywujące uzupełniające interwencje edukacyjne są niezbędne do skutecznej prewencji wtórnej po ACS.

Słowa kluczowe: motywacja, edukacja

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 6–10

References

1. Duryée R. The efficacy of inpatient education after myocardial infarction. *Heart Lung*. 1992; 21(3): 217–225, indexed in Pubmed: [1592611](#).
2. Kubica A, Andruszkiewicz A, Grzešek G, et al. Edukacja zdrowotna jako metoda poprawy realizacji programu terapeutycznego. *Folia Cardiol Excerpta*. 2010; 5(2): 93–99.
3. Kubica A, Obońska K, Fabiszak T, et al. Adherence to antiplatelet treatment with P2Y12 receptor inhibitors. Is there anything we can do to improve it? A systematic review of randomized trials. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32(8): 1441–1451, doi: [10.1080/03007995.2016.1182901](#), indexed in Pubmed: [27112628](#).
4. Kubica A, Obońska K, Kasprzak M, et al. Prediction of high risk of non-adherence to antiplatelet treatment. *Kardiologia Pol*. 2016; 74(1): 61–67, doi: [10.5603/KP.a2015.0117](#), indexed in Pubmed: [26101025](#).
5. Kubica A, Kasprzak M, Siller-Matula J, et al. Time-related changes in determinants of antiplatelet effect of clopidogrel in patients after myocardial infarction. *Eur J Pharmacol*. 2014; 742: 47–54, doi: [10.1016/j.ejphar.2014.08.009](#), indexed in Pubmed: [25199965](#).
6. Kubica A, Kasprzak M, Obońska K, et al. Impact of health education on adherence to clopidogrel and clinical effectiveness of antiplatelet treatment in patients after myocardial infarction. *Folia Med Copernicana*. 2015; 3(4): 154–159.
7. Butler J, Arbogast PG, BeLue R, et al. Outpatient adherence to beta-blocker therapy after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(9): 1589–1595, doi: [10.1016/s0735-1097\(02\)02379-3](#), indexed in Pubmed: [12427410](#).
8. Kubica A. Współpraca z pacjentem – podstawowy warunek skuteczności terapii w chorobie wieńcowej. *Choroby Serca i Naczyni*. 2009; 6(3): 131–134.
9. Kubica A, Gruchała M, Jaguszewski M, et al. Adherence to treatment – a pivotal issue in long-term treatment of patients with cardiovascular diseases. An expert standpoint. *Medical Res J*. 2018; 2(4): 123–127, doi: [10.5603/mrj.2017.0016](#).
10. Michalski P, Kosobucka A, Pietrzykowski Ł, et al. Effectiveness of therapeutic education in patients with myocardial infarction. *Med Res J*. 2018; 2(3): 89–96, doi: [10.5603/mrj.2017.0011](#).
11. Michalski P, Kosobucka A, Nowik M, et al. Edukacja zdrowotna pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. *Folia Cardiol*. 2017; 11(6): 519–524, doi: [10.5603/fc.a2016.0104](#).
12. Eagle KA, Montoye CK, Riba AL, et al. American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice (GAP) Projects in Michigan, American College of Cardiology Foundation (Bethesda, Maryland) Guidelines Applied in Practice Steering committee. Guideline-based standardized care is associated with substantially lower mortality in medicare patients with acute myocardial infarction: the American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice (GAP) Projects in Michigan. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(7): 1242–1248, doi: [10.1016/j.jacc.2004.12.083](#), indexed in Pubmed: [16198838](#).

13. Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, et al. GAP Steering Committee of the American College of Cardiology. Improving quality of care for acute myocardial infarction: the Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative. *JAMA*. 2002; 287(10): 1269–1276, doi: [10.1001/jama.287.10.1269](https://doi.org/10.1001/jama.287.10.1269), indexed in Pubmed: [11886318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11886318/).
14. Auer R, Gaume J, Rodondi N, et al. Efficacy of in-hospital multidimensional interventions of secondary prevention after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2008; 117(24): 3109–3117, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748095](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748095), indexed in Pubmed: [18541742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18541742/).
15. Miller WR. Motivational interviewing with problem drinkers. *Behavioural Psychotherapy*. 2009; 11(2): 147–172, doi: [10.1017/s0141347300006583](https://doi.org/10.1017/s0141347300006583).
16. Miller WR, Rollnick S. *Motivational Interviewing: preparing people for change*. 2nd ed. Guilford Press, New York 2002.
17. Hardcastle S, Taylor A, Bailey M, et al. A randomised controlled trial on the effectiveness of a primary health care based counselling intervention on physical activity, diet and CHD risk factors. *Patient Educ Couns*. 2008; 70(1): 31–39, doi: [10.1016/j.pec.2007.09.014](https://doi.org/10.1016/j.pec.2007.09.014), indexed in Pubmed: [17997263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17997263/).
18. Hardcastle SJ, Taylor AH, Bailey MP, et al. Effectiveness of a motivational interviewing intervention on weight loss, physical activity and cardiovascular disease risk factors: a randomised controlled trial with a 12-month post-intervention follow-up. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2013; 10: 40, doi: [10.1186/1479-5868-10-40](https://doi.org/10.1186/1479-5868-10-40), indexed in Pubmed: [23537492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23537492/).
19. Garbers S, Hunersen K, Nechitilo M, et al. Healthy weight and cardiovascular health promotion interventions for adolescent and young adult males of color: a systematic review. *Am J Mens Health*. 2018; 12(5): 1328–1351, doi: [10.1177/1557988318777923](https://doi.org/10.1177/1557988318777923), indexed in Pubmed: [29808765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29808765/).
20. Gianos E, Schoenthaler A, Guo Yu, et al. Investigation of motivational interviewing and prevention consults to achieve cardiovascular targets (IMPACT) trial. *Am Heart J*. 2018; 199: 37–43, doi: [10.1016/j.ahj.2017.12.019](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.12.019), indexed in Pubmed: [29754664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29754664/).
21. Ringen PA, Falk RS, Antonsen B, et al. Using motivational techniques to reduce cardiometabolic risk factors in long term psychiatric inpatients: a naturalistic interventional study. *BMC Psychiatry*. 2018; 18(1): 255, doi: [10.1186/s12888-018-1832-6](https://doi.org/10.1186/s12888-018-1832-6), indexed in Pubmed: [30111298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30111298/).
22. Heckman CJ, Egleston BL, Hofmann MT. Efficacy of motivational interviewing for smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Tob Control*. 2010; 19(5): 410–416, doi: [10.1136/tc.2009.033175](https://doi.org/10.1136/tc.2009.033175), indexed in Pubmed: [20675688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20675688/).
23. Dobber J, Latour C, Haan Lde, et al. Medication adherence in patients with schizophrenia: a qualitative study of the patient process in motivational interviewing. *BMC Psychiatry*. 2018; 18(1), doi: [10.1186/s12888-018-1724-9](https://doi.org/10.1186/s12888-018-1724-9).
24. Michalski P, Kosobucka A, Pietrzykowski Ł, et al. Knowledge and learning preferences of patients with myocardial infarction. *Med Res J*. 2017; 1(4): 120–124, doi: [10.5603/mrj.2016.0022](https://doi.org/10.5603/mrj.2016.0022).
25. Kosobucka A, Kasprzak M, Michalski P, et al. Relation of the Readiness for Hospital Discharge after Myocardial Infarction Scale to socio-demographic and clinical factors. An observational study. *Med Res J*. 2018; 3(1): 32–37, doi: [10.5603/mrj.2018.0006](https://doi.org/10.5603/mrj.2018.0006).
26. Buszko K, Kosobucka A, Michalski P, et al. The readiness for hospital discharge of patients after acute myocardial infarction: a new self-reported questionnaire. *Med Res J*. 2017; 2(1): 20–28, doi: [10.5603/mrj.2017.0004](https://doi.org/10.5603/mrj.2017.0004).
27. Buszko K, Obońska K, Michalski P, et al. The Adherence Scale in Chronic Diseases (ASCD). The power of knowledge: the key to successful patient – health care provider cooperation. *Med Res J*. 2016; 1(1): 37–42, doi: [10.5603/mrj.2016.0006](https://doi.org/10.5603/mrj.2016.0006).
28. Kubica A, Kosobucka A, Michalski P, et al. The Adherence in Chronic Diseases Scale – a new tool to monitor implementation of a treatment plan. *Folia Cardiol*. 2017; 12: 19–26, doi: [10.5603/FC.2016.0000](https://doi.org/10.5603/FC.2016.0000).
29. Kubica A, Kosobucka A, Fabiszak T, et al. Assessment of adherence to medication in patients after myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. Is there a place for new self-reported questionnaires? *Curr Med Res Opin*. 2019; 35(2): 341–349, doi: [10.1080/03007995.2018.1510385](https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1510385), indexed in Pubmed: [30091642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30091642/).
30. Kosobucka A, Michalski P, Pietrzykowski Ł, et al. Adherence to treatment assessed with the Adherence in Chronic Diseases Scale in patients after myocardial infarction. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 12: 333–340, doi: [10.2147/PPA.S150435](https://doi.org/10.2147/PPA.S150435), indexed in Pubmed: [29551891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29551891/).
31. Buszko K, Pietrzykowski Ł, Michalski P, et al. Validation of the Functioning in Chronic Illness Scale (FCIS). *Med Res J*. 2018; 3(2): 63–69, doi: [10.5603/mrj.2018.0011](https://doi.org/10.5603/mrj.2018.0011).
32. Kubica A. Self-reported questionnaires for a comprehensive assessment of patients after acute coronary syndrome. *Med Res J*. 2019; 4(2): 106–109, doi: [10.5603/mrj.2019.0021](https://doi.org/10.5603/mrj.2019.0021).
33. Fonarow GC, Gawlinski A, Moughrabi S, et al. Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). *Am J Cardiol*. 2001; 87(7): 819–822, doi: [10.1016/s0002-9149\(00\)01519-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01519-8), indexed in Pubmed: [11274933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11274933/).
34. Eagle KA, Montoye CK, Riba AL, et al. American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice (GAP) Projects in Michigan, American College of Cardiology Foundation (Bethesda, Maryland) Guidelines Applied in Practice Steering Committee. Guideline-based standardized care is associated with substantially lower mortality in medicare patients with acute myocardial infarction: the American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice (GAP) Projects in Michigan. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(7): 1242–1248, doi: [10.1016/j.jacc.2004.12.083](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.083), indexed in Pubmed: [16198838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198838/).
35. Kubica A, Kochman W, Bogdan M, et al. The influence of undergone percutaneous coronary interventions, and earlier hospitalizations with myocardial infarction on the level of knowledge and the effectiveness of health education in patients with myocardial infarction. *Post Kardiol Interw*. 2009; 5(1): 25–30.
36. Kubica A, Kasprzak M, Obońska K, et al. Discrepancies in assessment of adherence to antiplatelet treatment after myocardial infarction. *Pharmacology*. 2015; 95(1–2): 50–58, doi: [10.1159/000371392](https://doi.org/10.1159/000371392), indexed in Pubmed: [25592409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25592409/).
37. Ockene IS, Hayman LL, Pasternak RC, et al. Task Force #4: adherence issues and behavior changes: achieving a long-term solution. 33rd Bethesda Conference. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(4): 630–640, doi: [10.1016/s0735-1097\(02\)02078-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02078-8), indexed in Pubmed: [12204492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12204492/).
38. Cornuz J, Humair JP, Seematter L, et al. Efficacy of resident training in smoking cessation: a randomized, controlled trial of a program based on application of behavioral theory and practice with standardized patients. *Ann Intern Med*. 2002; 136(6): 429–437, doi: [10.7326/0003-4819-136-6-200203190-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-6-200203190-00006), indexed in Pubmed: [11900495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11900495/).
39. Marciniak TA, Ellerbeck EF, Radford MJ, et al. Improving the quality of care for Medicare patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA*. 1998; 279(17): 1351–1357, doi: [10.1001/jama.279.17.1351](https://doi.org/10.1001/jama.279.17.1351), indexed in Pubmed: [9582042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9582042/).

Impact of atrial fibrillation on natural history and treatment of heart failure – a multicentre registry study

Wpływ migotania przedsionków na przebieg kliniczny i leczenie pacjentów z niewydolnością serca – dane z wieloośrodkowego rejestru

Radosław Bartkowiak^{1, 2} , Iwona Gorczyca^{1, 2} ,
Beata Wożakowska-Kapłon^{1, 2} , Maciej Kluk¹ 

¹1st Clinic of Cardiology and Electrotherapy, Świętokrzyskie Cardiology Centre, Kielce, Poland

²Chair of Heart Disease Prevention and Pharmacotherapy, *Collegium Medicum*,
Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

Abstract

Introduction. When heart failure (HF) and atrial fibrillation (AF) afflict the same patient simultaneously, it becomes a challenge for cardiologists. This is not only due to the need to intensify preventive measures to reduce the prevalence of common aetiological factors, but also due to growing healthcare costs, particularly care costs for elderly patients at high risk of accumulated complications of both diseases. Our study was aimed at evaluating the concomitant incidence of AF on the natural history and treatment of Polish HF patients on the basis of data obtained in a multicentre registry study.

Material and methods. In this study, the population subjected to retrospective analysis consisted of Polish patients included in the long-term ESC-HF registry study (N = 1,126). A comparative analysis of the study group (AF+) and the control group (AF–) was carried out.

Results. No differences were observed in the rates of in-hospital deaths between the (AF+) and the (AF–) group: 2.9% versus 2.8%, [p = not significant (NS)]. The average duration of hospitalisation in the AF+ group was 9.8 ± 14.7 days compared to 8.8 ± 10.9 days in the AF– group (p = NS). In the AF+ group, compared to the AF– group, significantly higher frequencies were recorded for the following parameters: exacerbation of chronic HF as the cause of hospitalisation, intravenous diuretics usage during hospitalisation, electrical cardioversion, as well as in-hospital use of mineralocorticoid receptor antagonists, diuretics, digoxin, oral antithrombotic agents and amiodarone.

Conclusions. In the population of HF patients requiring hospitalisation, the AF+ subgroup is characterised by poorer clinical condition (biventricular cardiac decompensation, lower systolic blood pressure, higher heart rate on admission, and more frequent use of intravenous diuretics). The concomitance of AF significantly impacts the natural history and treatment of HF patients.

Key words: heart failure, atrial fibrillation, treatment, clinical outcome, registry

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 11–18

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is a subtype of supraventricular arrhythmia characterised by disordered activation of cardiac atria that results in the impairment of their mechanical function [1]. AF is one of the most common arrhythmias encountered by clinicians in everyday practice. AF is associated with an elevated risk of brain stroke [2], heart failure (HF), and death [3, 4]. Due to difficulties in the selection of appropriate treatment, and thus in achieving desired outcomes, AF constitutes a significant clinical problem. Management in AF involves the prevention of thromboembolic events, appropriate control of heart rate to reduce the risk of tachycardia-induced cardiomyopathy, and correction of arrhythmia by attempts to restore and maintain sinus rhythm. The incidence of AF increases with age and amounts to about 0.5% in subjects in their 50s, 3–5% in subjects aged over 65, and nearly 10% in subjects aged over 80 [5, 6]. In Poland, AF affects about 500,000 individuals [7]. AF increases the risk of death by a factor of 1.5 in men and 1.9 in women [8].

The incidence of HF in the overall population is comparable to the incidence of AF (2% in developed countries) and is likewise characterised by an increasing trend [9]. According to estimates, HF affects about 600,000 individuals in Poland [10]. Frequently encountered common aetiological factors such as obesity, arterial hypertension and diabetes increase the risk of new HF and AF cases, including cases where both these disorders occur simultaneously. Importantly, the incidence of both disorders is additionally increased by the fact that HF and AF are interrelated by means of a pathogenetic ‘vicious circle’, wherein isolated onset of one of these disorders can lead to development of the other [11, 12]. Pharmacoeconomic analyses are indicative of progressively increasing healthcare costs related to the diagnostics and treatment of concomitant HF with AF and complications thereof [13].

Therefore, concomitance of HF and AF becomes a challenge for cardiologists not only due to the need to intensify preventive measures to reduce the prevalence of common aetiological factors, but also due to growing healthcare costs, particularly care costs for elderly patients at high risk of accumulated complications of both diseases, including permanent disability due to severe HF, and thromboembolic complications in the natural history of AF [14].

Our main objective consisted in the evaluation of the influence of concomitant AF on the natural history and treatment of Polish HF patients on the basis of data obtained in a multicentre registry study.

Material and methods

The European Society of Cardiology (ESC) registry study in HF patients (ESC-HF Long-term Registry) was designed as

one of the integral elements of an ESC research programme named EORP (the EURObservational Research Programme), initiated in 2008 as a continuation of the Euro Heart Survey concept that originated in 2000 [15].

The objective of EORP is to collect reliable up-to-date data on the most important cardiological heart problems of the 21st century so as to estimate their prevalence, prognosis and treatment, as well as to assess the compliance of management routines with current ESC guidelines. During the long-term phase of the ESC-HF study, a total of 12,240 patients treated at study sites across Europe was enrolled, including 7,401 patients treated in outpatient settings (59.5%) and 5,039 (40.5%) hospitalised patients [16]. The ESC-HF study was carried out according to a prospective and observational design. In this study, the population subjected to retrospective analysis consisted of Polish patients included in the long-term ESC-HF registry study ($N = 1,126$), corresponding to 9.1% of the entire registry population. HF patients treated in outpatient settings accounted for 32.1% of the study group ($N = 361$), while the remaining patients (67.9%, $N = 765$) were enrolled during hospitalisation due to newly diagnosed decompensated HF or exacerbation of chronic HF (patients with acute HF) or due to other causes. All patients ($N = 1,126$) were assessed in terms of AF prevalence: the criterion for a diagnosis of arrhythmia was defined as a history of AF regardless of its form (paroxysmal, sustained, or chronic) and/or electrocardiographic (ECG) documentation of an AF episode (resting or Holter ECG records) at the enrollment visit (outpatients) or during hospitalisation. A comparative analysis of the study group (AF+) and the control group (AF–) was carried out in terms of clinical characteristics and natural history in case of hospitalised patients (*i.e.* comparisons of clinical parameters measured at admission and discharge, analysis of in-hospital deaths). Parameters related to natural history were compared between the study and the control group only in the subpopulation of hospitalised HF patients. This was because the inpatient setting allowed for the assessment of selected parameters at admission, during treatment, and upon discharge. The statistical significance level was established at $p < 0.05$ for all tests. Statistical analysis was performed using MedCalc Statistical Software version 15.11.4.

Results

All patients were divided according to their AF status regardless of the time and form of prevalence: the study group AF+ ($N = 521$, 46.3% of all patients), and the control group AF– ($N = 605$, 53.7%). The hospitalisation rate was significantly higher in the AF+ group compared to the AF– group (72.6% vs. 64.0% of all patients, $p = 0.0026$). In the population of hospitalised patients ($N = 765$), in which the impact of concomitant AF on the natural history and

Table 1. Clinical characteristics of Polish heart failure (HF) inpatients in multicentre European Society of Cardiology (ESC) registry

Variable	Value
Number of hospitalised patients	765
Age [years], median	67
Gender — female [%]	32.5
BMI [kg/m ²], median	27.7
LVEF [%], median	34.0
LVEF > 45% [%], (HFpEF)	23.5
NYHA class III–IV [%]	76.8
Ischaemic HF [%]	55.3
Brain stroke/TIA [%]	11.0
AF [%]	49.4

BMI — body mass index; LVEF — left ventricular ejection fraction; HFpEF — heart failure with preserved ejection fraction; NYHA — New York Heart Association; TIA — transient ischaemic attack; AF — atrial fibrillation

treatment of HF was evaluated, patients with confirmed AF (AF+) accounted for 49.4% of the population (N = 378). Clinical characteristics of the population of Polish HF patients enrolled into the registry while hospitalised are set out in Table 1.

In the AF+ group, compared to the AF– group, significantly higher frequencies were recorded for the following parameters: exacerbation of chronic HF as the primary cause of hospitalisation, intravenous diuretics being used during hospitalisation, electrical cardioversion for any type of arrhythmia or AF, as well as in-hospital use of mineralocorticoid receptor antagonists (MRA), diuretics, digoxin, oral antithrombotic agents, and amiodarone (see *results* in Table 2).

In the AF– group, compared to the AF+ group, significantly higher frequencies were recorded for the following parameters: newly diagnosed HF, admission due to acute coronary syndrome (ACS) or ventricular arrhythmias, intravenous administration of nitrates during hospitalisation, coronary angiography and revascularisation during hospitalisation, as well as the use of statins and antiplatelet drugs (see *results* in Table 2).

The two groups did not differ significantly in terms of the incidence of HF as the primary reason for hospitalisation, the use of pressor amines during hospitalisation, the frequency of invasive electrophysiological procedures, percutaneous ablation, and implantation of electrotherapeutic devices during hospitalisation, as well as in history of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II receptor blockers (ARB), and beta-blockers (BB). Notably, the design of the form used in the ESC registry trial allowed for more than one cause for hospitalisation to be given, for example in cases of acute coronary syndrome with heart failure complication (see *results* in Table 2).

In the population of hospital patients, biventricular HF was the most common clinical form of HF in both the AF+ and the AF– group (74.6% vs. 62.5% compared to 68.5% in the entire population of hospitalised patients). The remaining clinical forms of HF (ACS-related decompensation of HF, HA, cardiogenic pulmonary oedema, right-ventricular HF, cardiogenic shock) were less common. No statistical differences were observed between the AF+ and AF– groups with the exception of the incidence of ACS (13.7% in the AF– compared to 5.3% in the AF+ group, $p < 0.0001$; Figure 1).

The average duration of hospitalisation in the AF+ group was 9.8 ± 14.7 days compared to 8.8 ± 10.9 days in the AF– group [$p =$ not significant (NS)]. In addition, the New York Heart Association (NYHA) class clinical status was compared in patients of both groups at admission and discharge. In the AF+ group, the average NYHA class score at admission was 3.2 ± 0.7 compared to 3.0 ± 0.8 in the AF– group ($p < 0.0001$). At discharge, the average NYHA class scores in both groups were 2.3 ± 0.6 vs. 2.3 ± 0.6 , ($p =$ NS). In the AF+ group, the average left ventricular ejection fraction (LVEF) at admission was $37.2 \pm 14.8\%$, compared to $33.6 \pm 14.1\%$ in the AF– group ($p =$ NS). At discharge, the average LVEF in both groups was $39.2 \pm 15.2\%$ vs. $35.7 \pm 15.2\%$ respectively, and the difference was statistically significant ($p = 0.006$).

In the AF+ group, the average systolic blood pressure (SBP) at admission was 127.8 ± 24.4 mm Hg compared to 130.3 ± 29.2 mm Hg in the AF– group ($p < 0.0001$). At discharge, the SBP values in both groups were 116.7 ± 14.1 vs. 118.7 ± 17.1 mm Hg, respectively ($p < 0.0001$). In the AF+ group, the average heart rate (HR) at admission was 93.8 ± 27.4 bpm compared to 81.4 ± 21.0 bpm in the AF– group ($p < 0.0001$). At discharge, the HR values were 77.0 ± 18.0 vs. 72.3 ± 15.8 bpm, respectively ($p < 0.0001$). In the AF+ group, the average body mass at admission was 80.4 ± 16.8 kg compared to 80.4 ± 17.1 kg in the AF– group (NS). At discharge, the average body mass was 77.8 ± 16.5 vs. 78.6 ± 16.8 kg, respectively ($p < 0.0001$). All the above results can be seen in Table 3.

Overall, a total of 68 episodes of restored sinus rhythm were observed during hospitalisation in the entire AF+ group (N = 378), including 54 (79.4%) cases of spontaneous restoration of sinus rhythm.

A total of 22 deaths (2.9%) occurred in the subpopulation of hospitalised patients. No differences were observed in the rates of in-hospital deaths between the AF+ (N = 11/378) and the AF– (N = 11/387) groups: 2.9% vs. 2.8%, $p =$ NS (Figure 2).

Discussion

After evaluating the results obtained in our retrospective analysis of data collected in Polish patients included in the ESC-HF registry, we conclude that concomitance of AF

Table 2. Comparison of selected factors related to course of hospitalisation in study group (AF+) and control group (AF–)

Factors [%] (N)	AF+ N = 378	AF– N = 387	p AF+ vs. AF–
Acute HF <i>de novo</i>	9.8% (37)	19.1% (74)	0.0004
Chronic HF exacerbation	90.2% (341)	80.95% (313)	0.0004
Reason for hospitalisation			
HF	89.2% (337)	86.0% (333)	NS
ACS/MI	16.1% (61)	28.7% (111)	< 0.0001
Ventricular arrhythmia	7.1% (27)	13.2% (51)	0.0083
Intravenous drugs during hospitalisation			
Dopamine	6.3% (24)	5.7% (22)	NS
Dobutamine	6.3% (24)	6.7% (26)	NS
Nitrates	9.5% (36)	15.0% (58)	0.0284
Diuretics	64.3% (243)	51.4% (199)	0.0004
Invasive procedures during hospitalisation			
Coronarography	19.0% (72)	33.9% (131)	< 0.0001
Coronary revascularisation	8.5% (32)	15.5% (60)	0.036
Invasive electrophysiological exam	1.1% (4)	0.8% (3)	NS
Ablation	1.6% (6)	0.8% (3)	NS
Electric cardioversion	3.7% (14)	1.0% (4)	0.0284
AF cardioversion	3.7% (14)	0.0% (0)	0.0004
CRT implantation	6.1% (23)	7.0% (27)	NS
ICD implantation	12.7% (48)	17.1% (66)	NS
Pharmacotherapy during hospitalisation			
ACE inhibitors	71.2% (269)	75.7% (293)	NS
ARB	9.3% (35)	10.9% (42)	NS
Beta-blockers	89.2% (337)	87.6% (339)	NS
MRA	71.7% (271)	61.0% (236)	0.0022
Diuretics	89.9% (340)	78.6% (304)	< 0.0001
Digoxin	34.4% (130)	11.4% (44)	< 0.0001
Statins	62.4% (236)	70.5% (273)	0.0215
Antiplatelets drugs	42.3% (160)	76.2% (295)	< 0.0001
Oral anticoagulants	75.1% (284)	16.5% (64)	< 0.0001
Amiodarone	17.2% (65)	9.6% (37)	0.0027

N – number of patients; AF – atrial fibrillation; HF – heart failure; NS – not significant; ACS – acute coronary syndrome; MI – myocardial infarction; CRT – cardiac resynchronisation therapy; ICD – implantable cardioverter-defibrillator; ACE – angiotensin-converting enzyme; ARB – angiotensin II receptor blockers; MRA – mineralocorticoid receptor antagonist

significantly impacts the natural history and treatment of HF patients.

Our study showed that in both subgroups of patients hospitalised in the course of HF with or without AF, clinical improvement was achieved as the result of hospital treatment. The coincidence of AF had no significant impact on in-hospital mortality rates (2.9% vs. 2.8%).

In the subgroup of AF+ patients, significantly higher incidence was observed for exacerbations of previously diagnosed chronic HF; this was associated with a higher

incidence of advanced HF of more than six months' duration in the medical history. So far as admission reasons other than AF were concerned, acute coronary syndrome, myocardial infarction, and ventricular arrhythmias were more common in the AF– group. In the study by Ozierański et al. [17], patients without AF were also more frequently admitted to hospital due to ACS. In this study, AF was present in 49.4% of hospitalised HF patients compared to 41.4% of patients in the study by Ozierański et al. Patients from the AF+ group were characterised by a significantly

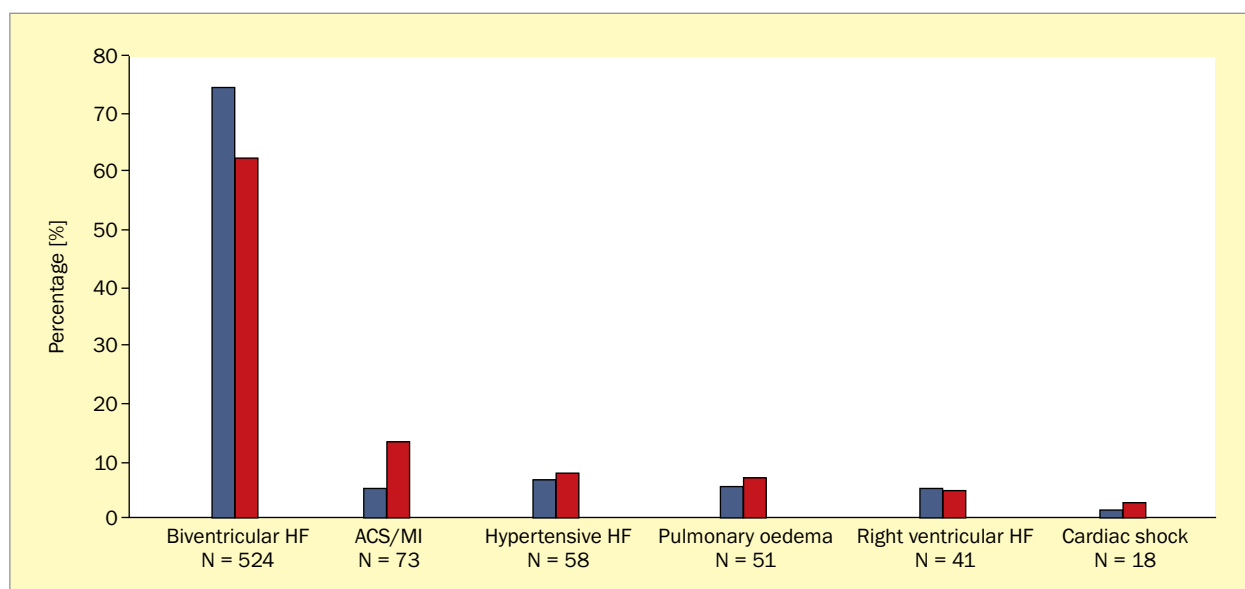


Figure 1. Clinical form of heart failure (HF) on admission to hospital; N – number of patients; ACS – acute coronary syndrome; MI – myocardial infarction

Table 3. Comparison of selected clinical parameters in study group (AF+) and control group (AF–)

Group	AF+ N = 378	AF– N = 387	AF+ vs. AF– p
Duration of hospitalisation [days], mean ± SD	9.8 ± 14.7	8.8 ± 10.9	NS
NYHA class at admission, mean ± SD	3.2 ± 0.7	3.0 ± 0.8	p < 0.0001
NYHA class at discharge, mean ± SD	2.3 ± 0.6	2.3 ± 0.6	NS
LVEF [%] at admission, mean ± SD	37.2 ± 14.8	33.6 ± 14.1	NS
LVEF [%] at discharge, mean ± SD	39.2 ± 15.2	35.7 ± 15.2	p = 0.006
SBP [mm Hg] at admission, mean ± SD	127.8 ± 24.4	130.3 ± 29.2	p < 0.0001
SBP [mm Hg] at discharge, mean ± SD	116.7 ± 14.1	118.7 ± 17.1	p < 0.0001
HR [bpm] at admission, mean ± SD	93.8 ± 27.4	81.4 ± 21.0	p < 0.0001
HR [bpm] at discharge, mean ± SD	77.0 ± 18.0	72.3 ± 15.8	p < 0.0001
Body mass at admission, mean ± SD	80.4 ± 16.8	80.4 ± 17.1	NS
Body mass at discharge, mean ± SD	77.8 ± 16.5	78.6 ± 16.8	p < 0.0001

AF – atrial fibrillation; N – number of patients; SD – standard deviation; NS – not significant; NYHA – New York Heart Association; LVEF – left ventricular ejection fraction; SBP – systolic blood pressure; HR – heart rate

higher frequency of used intravenous diuretics. This reflected a higher incidence of decompensated biventricular HF, whereas patients from the AF– group were characterised by a significantly higher frequency of applied intravenous nitrates due to a higher frequency of episodes of myocardial ischaemia, coronary disease and ACS as a reason for hospitalisation in the study population. No differences were observed with regard to the frequency of pressor amines being used in hospital management of decompensated, advanced HF in both study groups.

In the AF+ group, significantly higher frequency of electrical cardioversion procedures was observed regardless of the type of arrhythmia, although the outcomes were largely affected by the fact that all cardioversion procedures due to AF were performed in this subgroup of patients. On the other hand, in the AF– group, higher frequency of coronary angiography and revascularisation was observed since ACS were a more common cause of hospitalisations. As part of oral pharmacotherapy, the AF+ group was characterised by a higher use of aldosterone antagonists, loop

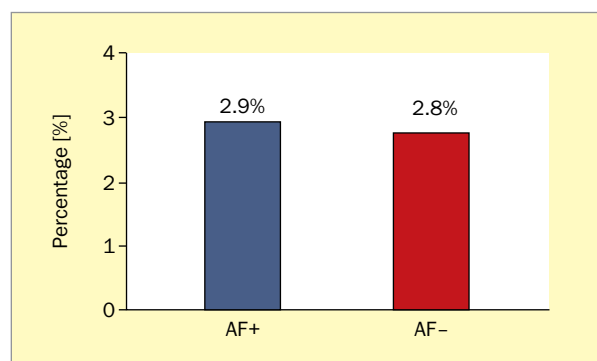


Figure 2. In-hospital deaths in study group (AF+) and control group (AF-); AF – atrial fibrillation

diuretics, amiodarone, digoxin, and oral anticoagulants (due to more advanced HF at admission, worse clinical performance status of patients, the presence of AF, and the requirement to control rhythm rate or rhythm after cardioversion), whereas the AF– group was characterised by a higher use of statins and anticoagulants (again due to the effects of coronary heart disease and the frequency of ACS as the cause of hospitalisation).

On the other hand, no differences were observed with regard to the use of basic drugs applied in the treatment of HF and which have a proven positive impact on the prognosis, such as ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists (sartans) as well as beta-blockers. These drugs were used in more than 80% of patients in both groups, regardless of AF status. No significant differences were also observed with regard to the frequency of electrotherapeutic procedures [implantable cardioverter-defibrillator (ICD) and cardiac resynchronisation therapy (CRT) implantations] in the treatment of HF.

No significant difference was observed in the duration of hospitalisation, and clinical improvement was achieved in both groups. NYHA class was higher at admission than at discharge in both groups. Patients in the AF– group were characterised by higher SBP values compared to the AF+ group (haemodynamic impact of tachycardia on hypotension). SBP was found to be lower at discharge compared to admission (impact of initial doses of drugs in HF combination treatment during hospitalisation).

No differences were observed between the groups in terms of patient body mass on admission undergoing a significant reduction at discharge. This might be due to the high frequency of biventricular HF in both study groups. Patients required combination compensatory treatment, including intensive diuretic treatment, which led to reduced retention of fluids, reduced body mass, and reduced arterial pressure. In the AF+ group, the heart rate on admission was significantly higher than in the AF– group (93.8 ± 27.4 vs. 81.4 ± 21.0 , $p < 0.0001$). Reduction in heart rates was

achieved in both groups at discharge, with heart rate control level in the AF+ group (mean HR 77 bpm) meeting the recommended level set out in guidelines [1, 18], as opposed to the AF– group where target heart rate value was not achieved (mean HR 72 bpm) [9].

Upon admission, both groups were characterised by similar LVEF values (mean LVEF 37.2% vs. 33.6%). No significant increase in LVEF values was achieved upon discharge in either group. This might have been due to the short period between echocardiographic examinations of patients with moderate reduced ejection fraction in the majority of cases. Patients with HF need at least three months of optimal pharmacological treatment to improve left ventricle systolic function significantly. In this study, treatment of AF+ patients was based on rhythm control strategy in 17% of cases, mainly cases of spontaneous restoration of sinus heart rhythm. However, ablation procedures used to eliminate the basis of supraventricular arrhythmias, including AF, were not taken into account due to sparse data confirming that such procedures had indeed been performed. In light of the AATAC-AF (Ablation vs. Amiodarone for Treatment of Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and Implanted ICD/CRT-D) study, in the population of patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and symptomatic, sustained AF, ablation of arrhythmia is more effective and safer than amiodarone treatment – during 26 months of follow-up, no recurrence of arrhythmia was observed in 70% of patients (compared to 34% of patients in the amiodarone group). In addition, the incidence of hospitalisations and deaths was also lower, provided that the procedure had been performed in a safe manner by experienced staff. The lack of benefits in the amiodarone group was associated with the adverse effects of the drug [19]. The relatively low contribution of rhythm control strategies to overall treatment in this study compared to findings published by Sosnowska-Pasiarska et al. [20] in 2010 is indicative of a trend towards ventricular rate control strategies becoming more common. In the population of Polish patients enrolled in the pilot phase of the ESC-HF Registry study, AF was present in 40% of patients on admission compared to 27% on discharge. However, it should be highlighted that in the population presented in our study, being much larger than that in the pilot phase of the registry study, the in-hospital mortality rate was 2.9% and this was lower than in the reference study (3.8%).

Thus, it appears that the choice of the strategy rhythm control vs the rate control in AF patients had no impact upon in-hospital survival of patients in the study population. In the analysis of heart rhythm on discharge in the AF+ group (data available for $N = 374$ patients), AF was still present in 58.3% of patients, which means that nearly 60% of patients received medications to control ventricular rate in AF upon being discharged. In 11.5% of cases,

the predominant rhythm at discharge was identified as the pacemaker rhythm, despite the fact that all patients had AF in their medical histories.

Conclusions

In the population of HF patients requiring hospitalisation, the AF+ subgroup is characterised by worse clinical condition (more common symptoms of cardiac decompensation, mostly biventricular, lower systolic blood pressure, higher heart rate on admission, and more frequent use of intravenous diuretics). No differences were observed between groups regarding the duration of hospitalisation or the frequency of pressor amines being used during hospitalisation. Moreover, arrhythmia had no impact on in-hospital mortality rates.

In the group of HF and AF patients, the most common strategy to control heart rate consists of the administration of BB and digoxin. Less commonly, rhythm is controlled by amiodarone as a means to prevent the recurrence of arrhythmia. The choice of the management strategy to be pursued during hospitalisation is associated, among others, with the high percentage of patients with permanent AF.

Participating centres, investigators and data collection officers

1. Zabrze (ul. Szpitalna): L. Poloński, M. Zembala, P. Rozentryt, J. Niedziela, J. Waclawski, M. Świetlińska
2. Wrocław: P. Ponikowski, E. Jankowska
3. Warszawa (ul. Banacha): G. Opolski, A. Kapłon-Cieślicka, M. Marchel, P. Balsam
4. Wałbrzych: R. Szelemej, T. Nowak
5. Biała: Z. Juszczyk, S. Stankala
6. Kraków (ul. Skarbowa): E. Mirek-Bryniarska, M. Zabojszcz, A. Grzegórzko
7. Zamość: A. Kleinrok, G. Prokop-Lewicka
8. Łódź (ul. Sterlinga): J. Drożdż, K. Wojtczak-Soska, A. Retwiński
9. Bydgoszcz: W. Sinkiewicz, W. Gilewski, J. Pietrzak
10. Kielce: B. Wożakowska-Kapłon, B. Sosnowska-Pasiarska, R. Bartkowiak
11. Poznań: S. Grajek, E. Straburzyńska-Migaj, H. Wachowiak-Baszyńska, A. Katarzyńska-Szymańska
12. Sochaczew: E. Piasecka-Krysiak, J. Zambrzycki
13. Kraków (ul. Prądnicka): J. Nessler, K. Bury
14. Łódź (ul. Kniaziewiczza): M. Broncel, A. Poliwczak
15. Zabrze (ul. M. Curie-Skłodowskiej): E. Nowalany-Kozielska, A. Rolnik, J. Jojko
16. Kalisz: J. Tarchalski, G. Borej, R. Bartliński
17. Suwałki: J. Korszun
18. Bełchatów: D. Stachurski
19. Gdańsk: A. Rynkiewicz, J. Bellwon
20. Sieradz: P. Ruszkowski, G. Bednarczyk
21. Warszawa (ul. Solec): A. Mamcarz, A. Folga, M. Wełnicki
22. Kluczbork: A. Krzemiński
23. Częstochowa: P. Kardaszewicz, J. Gabryel, M. Łazorko-Piega
24. Gorlice: P. Kukla
25. Chełmża: P. Kasztelowicz
26. Sosnowiec: J. Olender
27. Zielona Góra: B. Kudlińska
28. Gostynin-Kruk: M. Pagórek, S. Olczyk
29. Rzeszów: J. Kuźniar, T. Rzeszuto

Conflict(s) of interest

The authors declare no conflict of interest.

Streszczenie

Wstęp. Współwystępowanie niewydolności serca (HF) i migotania przedsionków (AF) staje się wyzwaniem dla kardiologii nie tylko ze względu na konieczność intensyfikacji działań prewencyjnych w kierunku ograniczenia rozpowszechnienia wspólnych czynników etiologicznych, lecz również z powodu rosnących kosztów opieki nad głównie starszymi pacjentami obciążonymi wysokim ryzykiem skumulowanych powikłań obu chorób, w tym trwałej niepełnosprawności z powodu ciężkiej HF i powikłań zakrzepowo-zatorowych w przebiegu AF.

Głównym celem pracy była ocena wpływu współwystępowania AF na przebieg kliniczny oraz leczenie polskich pacjentów z HF na podstawie danych z wieloośrodkowego badania rejestrowego.

Materiał i metody. Populacja poddana retrospektywnej analizie w prezentowanej pracy obejmowała polskich pacjentów włączonych do Rejestru Niewydolności Serca ESC w trakcie fazy długoterminowej (n = 1126). Przeprowadzono analizę porównawczą grupy badanej (AF+) i grupy kontrolnej (AF-).

Wyniki. Nie stwierdzono różnic w częstości zgonów wewnątrzszpitalnych między grupami AF+ oraz AF-: 2,9% w porównaniu z 2,8% ($p =$ nieistotne [NS]). Średni czas hospitalizacji w grupie AF+ wynosił $9,8 \pm 14,7$ dnia w porównaniu z $8,8 \pm 10,9$ w grupie AF- ($p =$ NS). W grupie AF+ w porównaniu z grupą AF- istotnie częściej: zaostrzenie przewlekłej HF występowało jako przyczyna hospitalizacji, podczas hospitalizacji stosowano leki moczopędne dożylnie, wykonywano kardiowersję elektryczną, a także istotnie częściej stosowano w trakcie hospitalizacji antagonistów receptorów mineralokortykoidowych, diuretyki, digoksynę, doustne leki przeciwzakrzepowe oraz amiodaron.

Wnioski. W populacji chorych z HF wymagających hospitalizacji podgrupa z AF charakteryzuje się gorszym stanem klinicznym (częściej występujące objawy dekomensacji układu krążenia, głównie obukomorowej, niższe ciśnienie skurczowe, wyższa częstość rytmu serca przy przyjęciu oraz częstsze stosowanie diuretyków dożylnie). Współwystępowanie AF istotnie wpływa na przebieg kliniczny oraz leczenie pacjentów z HF.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, migotanie przedsionków, leczenie, wyniki kliniczne, rejestr

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 11–18

References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. [2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS] [Article in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2016; 74: 1359–1469, doi: [10.5603/KP.2016.0172](https://doi.org/10.5603/KP.2016.0172), indexed in Pubmed: [28009037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28009037/).
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991; 22(8): 983–988, doi: [10.1161/01.str.22.8.983](https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983), indexed in Pubmed: [1866765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1866765/).
- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med.* 1995; 98(5): 476–484, doi: [10.1016/S0002-9343\(99\)80348-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80348-9), indexed in Pubmed: [7733127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7733127/).
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002; 113(5): 359–364, doi: [10.1016/S0002-9343\(02\)01236-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01236-6), indexed in Pubmed: [12401529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12401529/).
- Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 1994; 74(3): 236–241, doi: [10.1016/0002-9149\(94\)90363-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90363-8), indexed in Pubmed: [8037127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8037127/).
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001; 285(18): 2370–2375, doi: [10.1001/jama.285.18.2370](https://doi.org/10.1001/jama.285.18.2370), indexed in Pubmed: [11343485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11343485/).
- Pruszczyk P, Stepinska J, Banasiak W, et al. Zastosowanie nowych doustnych leków przeciwkrzepliowych w prewencji powikłań zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków. *Kardiologia Pol.* 2012; 70: 979–988.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998; 98(10): 946–952, doi: [10.1161/01.cir.98.10.946](https://doi.org/10.1161/01.cir.98.10.946), indexed in Pubmed: [9737513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9737513/).
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. [2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure] [Article in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2016; 74: 1037–1147, doi: [10.5603/KP.2016.0141](https://doi.org/10.5603/KP.2016.0141), indexed in Pubmed: [27748494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27748494/).
- Rywik TM, Kołodziej P, Targoński R, et al. Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *Kardiologia Pol.* 2011; 69(1): 24–31, indexed in Pubmed: [21267960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21267960/).
- Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2003; 91(6A): 2D–8D, doi: [10.1016/S0002-9149\(02\)03373-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)03373-8), indexed in Pubmed: [12670636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12670636/).
- McManus DD, Shaikh AY, Abhishek F, et al. Atrial fibrillation and heart failure parallels: lessons for atrial fibrillation prevention. *Crit Pathw Cardiol.* 2011; 10(1): 46–51, doi: [10.1097/HPC.0b013e31820e1a4b](https://doi.org/10.1097/HPC.0b013e31820e1a4b), indexed in Pubmed: [21562376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21562376/).
- Wodchis WP, Bhatia RS, Leblanc K, et al. A review of the cost of atrial fibrillation. *Value Health.* 2012; 15(2): 240–248, doi: [10.1016/j.jval.2011.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.09.009), indexed in Pubmed: [22433754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22433754/).
- Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation.* 2009; 119(18): 2516–2525, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821306](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821306), indexed in Pubmed: [19433768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19433768/).
- Dahlström U, Filippatos G, Maggioni A, et al. ESC Heart Failure Association. Heart Failure Pilot protocol. *Eur Heart J.* 2010; 31(18): 2184–2186, indexed in Pubmed: [20860072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20860072/).
- Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2014; 15(10): 1173–1184, doi: [10.1093/eurjhf/hft134](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft134), indexed in Pubmed: [23978433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23978433/).
- Ozierański K, Kapłon-Cieślicka A, Peller M, et al. Clinical characteristics and predictors of one-year outcome of heart failure patients with atrial fibrillation compared to heart failure patients in sinus rhythm. *Kardiologia Pol.* 2016; 74(3): 251–261, doi: [10.5603/KP.a2015.0180](https://doi.org/10.5603/KP.a2015.0180), indexed in Pubmed: [26365943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26365943/).
- Kasprzak JD, Stepinska J, Wozakowska-Kapłon B, et al. Optymalna częstość rytmu serca – aktualny cel terapii kardiologicznej. Stanowisko grupy ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Pol.* 2012; 70: 1081–1094.
- Niewiński P, Ponikowski P. Niewydolność serca – postępy 2014/2015. *Medycyna Praktyczna, wydanie specjalne Kardiologia.* 2014; 3: 16–23.
- Sosnowska-Pasiarska B, Bartkowiak R, Wozakowska-Kapłon B, et al. Population of Polish patients participating in the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Kardiologia Pol.* 2013; 71(3): 234–240, doi: [10.5603/KP.2013.0034](https://doi.org/10.5603/KP.2013.0034), indexed in Pubmed: [23575777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23575777/).

Nowe spojrzenie na leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z chorobą nowotworową w dobie NOAC

A fresh perspective on anticoagulant therapy in patients with cancer in the era of NOAC

Agnieszka Bureta , Bartosz Kwiatkowski , Małgorzata Lelonek 

Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Choroba nowotworowa jest stanem związanym z nadkrzepliwością wymagającą terapii przeciwzakrzepowej. Dotychczas u pacjentów z chorobami onkologicznymi stosowano heparyny i antagonistów witaminy K. Obecnie coraz szerzej stosuje się leki z grupy doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC). Na podstawie aktualnego stanu wiedzy należy stwierdzić, że leki z tej grupy mogą być wyborem w leczeniu przeciwkrzepliwym pacjentów z chorobami onkologicznymi przy zachowaniu pewnej ostrożności, tj. po ocenie ryzyka krwawienia oraz analizie stosunku ryzyka do korzyści leczenia przeciwzakrzepowego, a także interakcji leków onkologicznych z lekami z grupy NOAC.

Słowa kluczowe: choroba nowotworowa, leczenie przeciwkrzepliwe, doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 19–26

Wstęp

Fakt, że choroba nowotworowa jest ściśle związana ze stanem nadkrzepliwości i ryzykiem zakrzepicy, w 1865 roku dostrzegł Armand Trousseau [1, 2]. Związek między procesem nowotworowym a krzepnięciem krwi jest w rzeczywistości wzajemny – rak wywołuje stan nadkrzepliwości, który pozostaje głównym czynnikiem ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*). Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa może się objawiać klinicznie jako zakrzepica żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) kończyn dolnych lub jako zatorowość płucna (PE, *pulmonary embolism*). Aktywowane płytki krwi i czynniki krzepnięcia oraz fibrynoliza ingerują w funkcjonowanie komórek nowotworowych, wzrost guza, angiogenezę czy procesy przerzutowe. Są zatem zaangażowane w progresję raka.

Według Shen i Pollak [3] u 1 na 7 hospitalizowanych pacjentów z rakiem występuje PE, a u 60% wszystkich hospitalizowanych pacjentów umierających z powodu masywnego PE – miejscowy rak lub ograniczone przerzuty [3]. Idiopatyczną nawracającą VTE uważa się za wczesny objaw kliniczny raka – może ujawnić guz w 10–25% przypadków. Ryzyko raka zwiększa się 10-krotnie po nawracającym epizodzie idiopatycznym VTE [4–7]. Przerzuty 3,2-krotnie zwiększają ryzyko VTE. Wzrost ryzyka VTE jest jeszcze większy w przypadku przerzutów agresywnych typów raka (np. rak trzustki). Rak podwaja ryzyko manifestacji pooperacyjnej DVT oraz potraja ryzyko wystąpienia pooperacyjnej śmiertelności z powodu PE [8].

Dotychczasowa standardowa terapia VTE obejmowała leczenie początkowe heparynami drobnocząsteczkowymi (LMWH, *low-molecule weight heparins*), heparyną niefrakcjonowaną (UFH, *unfractionated heparin*) lub

fondaparinuxem przez co najmniej 5 dni, po czym następowała prewencja wtórna z zastosowaniem antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) (acenokumarol lub warfaryna). Od niedawna wiele uwagi poświęca się doustnym antykoagulantom niebędącym antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*). Są one jednorodnymi lekami ukierunkowanymi na wybrane czynniki krzepnięcia krwi. Riwaroksaban, apiksaban oraz edoksaban są skierowane przeciwko czynnikowi Xa, zaś dabigatran to bezpośredni inhibitor trombiny. Ich niewątpliwymi zaletami w stosowaniu pozostają brak potrzeby iniekcji oraz regularnego dostosowywania dawki do monitorowanego wyniku laboratoryjnego międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*).

Leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z chorobą nowotworową

Epizody krwawień oraz nawrotowość VTE u pacjentów z chorobami onkologicznymi

W wielu badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania NOAC, jednak niewiele

badani dotyczyło pacjentów z chorobą nowotworową. Głównym celem autorów niniejszej pracy było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat leczenia przeciwkrzepliowego w związku z coraz szerszym stosowaniem NOAC.

Badania z zastosowaniem NOAC oraz terapii standardowej u pacjentów z chorobą nowotworową podsumowano w tabeli 1 [9–13]. Od 2013 roku obserwuje się wzrost liczby badań z udziałem osób z chorobami onkologicznymi. W badaniach wzięło udział łącznie 19 160 pacjentów, wśród których u 4% (n = 759; 405 i 354 odpowiednio w grupach leczonych NOAC i leczonych VKA) w momencie włączenia występował aktywny nowotwór. Wyniki, których podstawą były dane dotyczące 759 pacjentów z czynnym nowotworem i VTE, wykazały, że ryzyko VTE i krwawień były obniżone u pacjentów przyjmujących NOAC w porównaniu z VKA (w przypadku VTE: iloraz szans [OR, *odds ratio*] 0,56, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,28–1,13; w przypadku krwawień: OR 0,88, 95% CI: 0,57–1,35).

Badania CAT (*cancer-associated thrombosis*) z zastosowaniem NOAC oraz LMWH podsumowano w tabeli 2 [10–12, 14–23]. Badania CLOT (2003 r.) i LITE (2006 r.) uplasowały LMWH na pierwszym miejscu w leczeniu VTE u pacjentów z chorobą nowotworową [16, 17, 24]. Natomiast w analizach

Tabela 1. Zdarzenia końcowe dotyczące skuteczności, obserwacja 12-miesięczna (źródło [9])

Badanie	Aktywny nowotwór	NOAC		Standardowa terapia	
		Zdarzenia (%), n	Łącznie, n	Zdarzenia (%), n	Łącznie, n
Nawracająca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa					
Einstein DVT [10]	Tak	3,4 (4)	118	5,6 (5)	89
	Nie	2,0 (32)	1613	2,8 (46)	1629
Einstein PE [11]	Tak	1,8 (2)	114	2,8 (3)	109
	Nie	2,1 (48)	2305	1,8 (41)	2304
RE-COVER* [12]	Tak	3,1 (2)	64	5,3 (3)	57
	Nie	2,3 (28)	1209	2,0 (24)	1209
Hokusai-VTE [13]	Tak	3,7 (4)	109	7,1 (7)	99
	Nie	3,1 (126)	4009	3,5 (139)	4023
Podsumowanie			9541		9619
Istotne klinicznie krwawienia					
Einstein DVT [10]	Tak	14,4 (17)	118	15,9 (14)	88
	Nie	7,6 (122)	1600	7,6 (124)	1623
Einstein PE [11]	Tak	12,3 (14)	114	9,3 (10)	108
	Nie	10,2 (235)	2298	11,5 (264)	2297
RE-COVER* [12]	Tak	NA	NA	NA	NA
	Nie	NA	NA	NA	NA
Hokusai-VTE [13]	Tak	18,3 (20)	109	25, (25)	99
	Nie	8,2 (329)	4009	9,9 (398)	4023
Podsumowanie			8248		8338

*Zdarzenia zgłoszone po 6 miesiącach obserwacji; NA – brak przypadków

Tabela 2. Wykaz badań nad żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (VTE, *venous thromboembolism*) u pacjentów z chorobą onkologiczną (zmodyfikowano wg [14])

Badanie	Rok publikacji	Nawrót VTE (%)			Krwawienia istotne klinicznie (%)		
		VKA	LMWH	NOAC	VKA	LMWH	NOAC
CATHENOX [15]	2002	6,7			16		
CLOT [16]	2003	15,8	2,8		3,6	7	
LITE [17]	2006		6,9			6,5	
EINSTEIN (PE + DVT) [10, 11]	2013	3,9		3,7	3,9		2,3
RE-COVER (I, II) [12, 18]	2013	5,3		2,3	5,3		2,1
CATCH [19]	2015	10,5	7,2		2,4	2,1	
Hokusai-VTE 2015 [20]	2015	7,1		3,1	3		7,8
Hokusai-VTE 2017 [21]	2017			7,9			6,9
CASTA-DIVA [22]	2018		11,3			4	
SELECT-D [23]	2018		11	4		4	13

VKA (*vitamin K antagonists*) – antagoniści witaminy K; LMWH (*low-molecule weight heparins*) – heparyny drobnocząsteczkowe; NOAC (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) – doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; PE (*pulmonary embolism*) – zatorowość płucna; DVT (*deep vein thrombosis*) – zakrzepica żył głębokich

podgrup randomizowanych badań udowodniono wyższość NOAC nad warfaryną. Mimo że brakuje dowodów dotyczących porównania NOAC z LMWH, to wyniki badań Hokusai-VTE (2017 r.) oraz SELECT-D (2018 r.) sugerują, że NOAC są nie mniej skuteczne niż LMWH [21, 23]. W randomizowanym badaniu klinicznym Hokusai-VTE porównano stosowanie NOAC (edoksabanu) z LMWH (dalteparyny) u pacjentów z VTE. Analogicznie jak we wcześniejszych badaniach odnotowano podobną lub większą skuteczność NOAC w porównaniu z LMWH w zapobieganiu VTE (7,9% vs. 11,3%, współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,71; 95% CI: 0,48–1,06; $p = 0,09$). Natomiast odsetek istotnych klinicznie krwawień¹ był większy w grupie leczonej NOAC (14,6% vs. 11,1%, HR 1,38; 95% CI: 0,98–1,94). W badaniu SELECT-D porównano stosowanie rivaroksabanu oraz dalteparyny i wykazano większą skuteczność NOAC w VTE (4% vs. 11%, HR 0,43; 95% CI: 0,19–0,99). Z kolei odsetek istotnych klinicznie krwawień był również większy w grupie NOAC (13% vs. 4%, HR 3,76; 95% CI: 1,63–8,69).

W lutym 2019 roku Carrier i wsp. [25] opublikowali badanie obejmujące 563 pacjentów, w którym porównano apiksaban (2,5 mg 2 ×/d.) z placebo. Ryzyko VTE w przypadku stosowania apiksabanu określono na 4,2%, natomiast w grupie przyjmującej placebo na 10,2% (HR 0,41;

95% CI: 0,26–0,65; $p < 0,001$) [25]. Odsetek istotnych klinicznie krwawień wystąpił na poziomie 2,1% w grupie leczonej apiksabanem oraz 1,1% w grupie przyjmującej placebo (HR 1,89; 95% CI: 0,39–9,24). W kolejnym badaniu klinicznym CASSINI (*A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis in Ambulatory Cancer Participants*) Khorana i wsp. [26] zestawiono analizę leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z chorobami onkologicznymi przyjmujących NOAC oraz placebo i porównano grupę pacjentów otrzymujących rivaroksaban w dawce 10 mg z grupą przyjmującą placebo. Ryzyko nawrotu VTE było niższe w grupie pacjentów otrzymujących NOAC i wynosiło 5,95% w porównaniu z 8,79% (HR 0,66; 95% CI: 0,40–1,09; $p = 0,101$) odpowiednio w grupie leczonej rivaroksabanem i grupie przyjmującej placebo. Z kolei ryzyko krwawień odnotowano niższe w grupie przyjmującej placebo; wynosiło odpowiednio 1,98% w porównaniu z 0,99% (HR 1,96; 95% CI: 0,59–6,49; $p = 0,265$).

Z kolei w subanalizie badań RECOVER i RECOVER II, dotyczącej pacjentów z chorobą nowotworową i DVT, w podgrupie pacjentów z DVT i PE z aktywną chorobą nowotworową leczonych dabigatranem w dawce 150 mg 2 razy/dobę po okresie wstępnym podawania heparyny udokumentowano, że skuteczność i bezpieczeństwo w grupie pacjentów otrzymujących dabigatran w dawce 150 mg 2 razy/dobę w porównaniu z warfaryną były porównywalne w grupach pacjentów z aktywną chorobą nowotworową i bez tej choroby [12, 18].

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań należy stwierdzić, że leki z grupy NOAC można stosować w leczeniu przeciwkrzepliwym pacjentów z chorobą onkologiczną, zachowując pewną ostrożność, tj. po analizie ryzyka krwawienia oraz analizie stosunku ryzyka do korzyści

¹Definiowane jako: krwawienia do ważnych dla życia narządów: ośrodkowego układu nerwowego (wewnątrzczaszkowe i podtwardówkowe), wewnątrzgałkowe, do worka osierdziowego, do przestrzeni pozaotrzewnowej, dostawowe i wewnątrzmięśniowe z wywołaniem zespołu ciasnoty przedziałów powięziowych; klinicznie jawne krwawienia ze obniżeniem stężenia hemoglobiny przynajmniej o 2 g/dl; wymagające interwencji chirurgicznej; wymagające dożylnego podania substancji presyjnych, hospitalizacji albo wzmożonego nadzoru medycznego; natychmiastowej interwencji lekarskiej

Tabela 3. Czynniki ryzyka krwawienia w przypadku leczenia przeciwkrzepliowego (na podstawie [27])

Czynniki ryzyka*	
Wiek > 75 lat, przebyte krwawienie, nowotwór złośliwy, nowotwór złośliwy z przerzutami odległymi, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, małopłytkowość, przebyty udar mózgu, cukrzyca, niedokrwistość, leczenie przeciwplatekcyjne, zła kontrola leczenia przeciwkrzepliowego, choroba współistniejąca i zmniejszona sprawność fizyczna, niedawno przebyty zabieg operacyjny**, częste upadki, nadużywanie alkoholu	
Liczba czynników ryzyka	Klasa ryzyka
0	Małe
1	Umiarkowane
≥ 2	Duże

*Zwiększenie ryzyka krwawienia związanego z czynnikami ryzyka będzie zależało od: 1) stopnia nasilenia czynnika ryzyka (np. umiejscowienie i liczba przerzutów, liczba płytek krwi), 2) związku czasowego (np. czas od zabiegu operacyjnego lub przebytego krwawienia) i 3) skuteczności leczenia poprzedniej przyczyny krwawienia (np. z górnego odcinka przewodu pokarmowego); **ważne dla leczenia przeciwkrzepliowego pozajelitowo (np. pierwsze 10 dni), ale mniej istotne w przypadku długotrwałego lub przedłużonego leczenia przeciwkrzepliowego

Tabela 4. Współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) i 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwawień w pierwszym roku stosowania antagonistów witaminy K lub doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K wśród pacjentów z migotaniem przedsionków i chorobą nowotworową (zmodyfikowano wg [28])

	Powikłania zakrzepowo-zatorowe HR* (95% CI)	Powikłania krwotoczne HR* (95% CI)
Czas od diagnozy choroby nowotworowej (lata)		
< 2	1,1 (0,99–1,3)	1,2 (1,0–1,4)
2–5	0,92 (0,78–1,1)	1,1 (0,93–1,3)
> 5	0,95 (0,85–1,1)	1,1 (0,95–1,2)
Rodzaj nowotworu		
Nowotwór przewodu pokarmowego	1,2 (0,94–1,4)	1,1 (0,85–1,4)
Rak płuc lub opłucnej	1,5 (1,1–2,2)	2,0 (1,4–2,8)
Rak piersi	0,78 (0,61–0,99)	0,85 (0,63–1,2)
Rak urologiczny	1,0 (0,83–1,3)	1,7 (1,4–2,0)
Nowotwór wewnątrzczaszkowy	2,2 (0,31–16)	NA
Nowotwór układu krwiotwórczego	0,65 (0,38–1,1)	0,61 (0,33–1,1)
Inne rodzaje	0,99 (0,89–1,1)	1,0 (0,89–1,2)

*Porównanie pacjentów z chorobą nowotworową i bez takiej choroby dostosowane do płci, grupy wiekowej i wyniku w CHA₂DS₂-VASc; HR (*hazard ratio*) – współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) – przedział ufności; NA – brak przypadków

leczenia onkologicznego i interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi. W wyborze NOAC należy również wziąć pod uwagę inne czynniki ryzyka krwawienia u pacjenta (tab. 3) [27].

Powikłania krwotoczne oraz nawrotowość VTE zależnie od czasu wykrycia nowotworu oraz jego rodzaju

W 2017 roku opublikowano duże badanie służące ocenie w obserwacji rocznej powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych w trakcie doustnego leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z nowotworem oraz migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) [28]. W badaniu tym scharakteryzowano pacjentów według obecności (n = 11 855) lub nieobecności (n = 56 264) choroby nowotworowej. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów

z AF, którzy stosowali VKA, było podobne bez względu na obecność choroby nowotworowej (6,5% z nowotworem vs. 5,8% bez nowotworu; HR 1,0; 95% CI: 0,93–1,1), podobnie ryzyko powikłań krwotocznych (odpowiednio 5,4% vs. 4,2%, HR 1,1; 95% CI: 1,0–1,2). U pacjentów, którzy stosowali NOAC, ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (4,9% z nowotworem vs. 5,1% bez nowotworu, HR 0,80; 95% CI: 0,61–1,1) oraz powikłań krwotocznych (odpowiednio 4,4% vs. 3,1%, HR 1,2; 95% CI: 0,92–1,7) również było zbliżone bez względu na obecność procesu nowotworowego.

Pacjentów z rakiem płuc albo opłucnej (HR 2,0; 95% CI: 1,4–2,8) lub z nowotworem urologicznym (HR 1,7; 95% CI: 1,4–2,0) cechowało zwiększone ryzyko krwawień. Wyniki badań klinicznych zestawiono w tabeli 4.

Podsumowując, w przedstawionej pracy bezwzględne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych lub krwawień było prawie takie samo u pacjentów z chorobą nowotworową lub bez, niezależnie od terapii przeciwzakrzepowej.

Monitorowanie parametrów krzepnięcia

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K nie wymagają ani oznaczania stężenia w osoczu, ani monitorowania parametrów krzepnięcia. Podczas stosowania dabigatranu po 2–4 h od podania leku u większości chorych stwierdza się wydłużenie częściowego czasu trombotoplastyny po aktywacji (APPT, *activated partial thromboplastin time*) (do 50–65 s) oraz czasu protrombinowego (TP, *prothrombin time*) (co przy automatycznym wyliczaniu INR daje wartości 1,2–1,5). Czas trombinowy także jest bardzo wydłużony (często do wartości nieoznaczalnych) oraz zmienia się pod wpływem nawet bardzo małych dawek leku. W razie konieczności pilnego zabiegu inwazyjnego należy oznaczyć APTT. Wartości ponad 40 s wskazuje na utrzymywanie się efektu przeciwkrzepliowego, ale prawidłowy wynik nie wyklucza obecności dabigatranu w niewielkim stężeniu.

Swoiste, lecz mało dostępne metody laboratoryjnego monitorowania działania dabigatranu to zmodyfikowany czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu (test Hemo-clot®) oraz czas krzepnięcia ekarynowy (ETC, *ecarin clotting time*), w którym aktywatorem protrombiny jest jad żmii. Czas krzepnięcia ekarynowy ulega 2–4-krotnemu wydłużeniu u pacjentów stosujących przewlekle dabigatran w dawce 150 mg co 12 h. Oba testy umożliwiają ilościowy pomiar leku i są zalecane do monitorowania siły działania dabigatranu.

W przypadku riwaroksabanu po 2–4 h od podania (słabszy efekt po podaniu apiksabanu) u większości chorych stwierdza się wydłużenie APTT (zwykle do 50 s) oraz PT (co przy automatycznym wyliczaniu INR może dać wartości > 2). Brakuje jednak korelacji między dawką przyjmowanego leku a stopniem wydłużenia APTT czy PT, a ponadto efekt jest na tyle zmienny, że oznaczania tych parametrów nie zaleca się do monitorowania siły działania wspomnianych leków. Czas trombinowy w grupie inhibitorów czynnika Xa jest prawidłowy. Działanie riwaroksabanu i apiksabanu można ocenić na podstawie aktywności anty-Xa.

Interakcje NOAC z chemioterapeutykami oraz lekami immunosupresyjnymi

Jeśli jednak NOAC będą stosowane u pacjentów z chorobą nowotworową, to prawdopodobnie nie rozwiążą wszystkich problemów związanych z leczeniem przeciwkrzepliwym. Interakcje między środkami chemioterapeutycznymi i lekami immunosupresyjnymi z NOAC pozostają możliwe, z udziałem znanych szlaków metabolicznych. Zarówno riwaroksaban, apiksaban, jak i edoksaban są inhibitorami czynnika Xa, z kolei dabigatran jest bezpośrednim

inhibitorem trombiny. Ze względu na biotransformację zależną od esterazy i mikrosomalnej karboksylesterazy oraz brak zaangażowania enzymów CYP450 wydaje się, że dabigatran wykazuje ograniczony potencjał interakcji z lekami. Leki, które hamują transport glikoproteiny P (P-gp) lub szlak CYP3A4 (np. cyklosporyna i tamoksyfen) mogą zwiększać stężenie NOAC w organizmie. Z kolei leki indukujące transport P-gp lub szlak CYP3A4 mogą obniżać stężenie leczzonej NOAC (np. deksametazon, doksorubicyna). Kolejnym wyzwaniem są pacjenci z chorobą nowotworową leczeni z powodu infekcji grzybiczej. Azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, imidazol, flukonazol, itraconazol) mogą zwiększyć efekt działania NOAC (azole są silnymi inhibitorami transportu P-gp).

Konwersja leczenia przeciwkrzepliowego

W przypadku modyfikacji leczenia przeciwkrzepliowego, u pacjentów leczonych dotychczas za pomocą VKA, leki z grupy leczzonej NOAC należy wprowadzić dopiero po osiągnięciu konkretnej wartości INR. W przypadku riwaroksabanu można go włączyć, gdy INR wynosi nie więcej niż 3,0, edoksabanu przy INR nieprzekraczającym 2,5, zaś apiksabanu i dabigatranu w przypadku INR nie większego niż 2,0. Gdy konieczna będzie zmiana NOAC na VKA, należy początkowo stosować leki z obu grup (VKA i NOAC) przez 3–5 dni do czasu uzyskania INR ponad 2,0 (pomiar przed podaniem kolejnej dawki VKA). Każdego z przedstawicieli NOAC można podać bezpośrednio po zakończeniu stałego wlewu UFH lub do 2 h po zaprzestaniu wlewu. Postępowanie to jest oparte na krótkim (ok. 2 h) okresie półtrwania. Jeśli pacjent dotychczas stosował LMWH, to pierwszą dawkę NOAC należy podać w miejsce kolejnej przewidywanej dawki heparyny. Zasada ta obowiązuje także w odwrotnej sytuacji: w przypadku zamiany między lekami z grupy NOAC pierwszą dawkę nowego leku podaje się w terminie przewidzianym dla kolejnej dawki poprzednio stosowanego leku.

Postępowanie w przypadku krwawień u pacjenta leczonego NOAC

Jednym z działań niepożądanych NOAC są krwawienia. Należy jednak pamiętać, że krwawienia (z nosa, przewodu pokarmowego czy do ośrodkowego układu nerwowego) nie muszą być związane ze stosowaniem leków z tej grupy.

Sposób postępowania w przypadku krwawienia w czasie stosowania NOAC w dużej mierze zależy od nasilenia i umiejscowienia źródła krwawienia. Należy zaprzestać stosowania leków z tej grupy oraz podjąć działanie miejscowe — zastosować ucisk bezpośredni lub chirurgicznie zabezpieczyć miejsce krwawienia w połączeniu z leczeniem objawowym. Wskazane jest także dążenie do eliminacji leku. W tym celu należy intensywnie nawodnić chorego i utrzymywać należytą diurezę lub wdrożyć leczenie nerkozastępcze w stanach zagrożenia życia. Jednakże

Tabela 5. Wpływ leków na stężenie doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) w surowicy (zmodyfikowano wg [35])

	Dabigatran	Riwaroksaban	Apiksaban
Interakcja	P-gp	P-gp CYP3A4	P-gp CYP3A4
Wzrost stężenia NOAC w surowicy	Cyklosporyna	Cyklosporyna	Cyklosporyna
	Takrolimus	Takrolimus	Takrolimus
	Tamoksyfen	Tamoksyfen	Tamoksyfen
	Lapatinib	Lapatinib	Lapatinib
	Nilotinib	Nilotinib	Nilotinib
	Sunitinib	Sunitinib	Sunitinib
Obniżenie stężenia NOAC w surowicy		Imatinib	Imatinib
	Deksametazon	Deksametazon	Deksametazon
	Doksorubicyna	Doksorubicyna	Doksorubicyna
	Winblastyna	Winblastyna	Winblastyna

P-gp – glikoproteina P

spośród NOAC drogą hemodializy można usunąć jedynie dabigatran. Jeżeli pacjent przyjął ostatnią dawkę leku do 2 h od incydentu krwawienia, to – aby spróbować zapobiec wchłonięciu NOAC z przewodu pokarmowego, ograniczając ekspozycję na NOAC – należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadku zagrożenia życia należy rozważyć podanie koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) albo rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rVIIa, *recombinant activated factor VII*) [29, 30]. Zalecane dawki w przypadku dabigatranu to: 50–100 j./kg mc. aPCC, 90 µg/kg mc. rVIIa. Jeśli doszło do przedawkowania dabigatranu, to można dożylnie podać idarucizumab w dwóch dawkach po 2,5 g w odstępie krótszym niż 15 minut [31]. Idarucizumab, będący fragmentem przeciwciała monoklonalnego, silnie wiąże dabigatran, neutralizując jego właściwości przeciwkrzepliwie. W przypadku masywnego krwawienia i krwawień zagrażających życiu u pacjentów stosujących riwaroksaban [32], apiksaban lub edoksaban [33] należy rozważyć zastosowanie rVIIa lub koncentratu czynników protrombiny (PCC, *prothrombin complex concentrate*). Zalecane dawki to 90 µg/kg mc. rVIIa i 50 j./kg mc. PCC. Andexanet alfa został zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w maju 2018 roku. Jest stosowany w stanach zagrożenia życia lub niekontrolowanym krwawieniu w celu odwrócenia działania inhibitorów czynnika Xa (FXa, *factor Xa*) – apiksabanu i riwaroksabanu [34]. Należy pamiętać, że podawanie siarczanu protaminy, witaminy K czy świeżo mrożonego osocza przy krwawieniu związanym ze stosowaniem NOAC jest nieskuteczne.

Wybrane leki i ich interakcje z NOAC przedstawiono w tabeli 5 [35].

Wnioski

Podsumowując, ryzyko VTE u pacjentów z chorobą nowotworową zależy od typu histologicznego guza, jego stadium, czasu od diagnozy, interwencji terapeutycznych oraz współistnienia dodatkowych czynników ryzyka zależnych od pacjenta (otyłość, choroby współistniejące, inne leki zwiększające ryzyko VTE i dodatni wywiad lub rodzinna historia VTE). Pacjenci z chorobą nowotworową są w grupie wysokiego ryzyka nawracającej VTE (ok. 10%/rok) i poważnych powikłań w postaci krwawień (ok. 6%/rok). Choć standardowe leczenie dotychczas zalecaną LMWH jest lepsze od VKA, to nie jest tolerowane przez wielu pacjentów z chorobą onkologiczną w dłuższej perspektywie i prowadzi do przerwania leczenia u około 20% w ciągu 6 miesięcy. Według najnowszych danych z randomizowanych badań kontrolowanych NOAC wydają się bezpieczną i skuteczną alternatywą leczenia dla wielu pacjentów z chorobą nowotworową. Metaanalizy wykazują, że w grupie pacjentów onkologicznych NOAC są skuteczniejsze od LMWH [21, 23], jednak mogą powodować więcej istotnych klinicznie krwawień (13% vs. 4%), szczególnie z przewodu pokarmowego. W wyborze NOAC niewątpliwie należy wziąć pod uwagę również inne czynniki ryzyka krwawienia u pacjenta.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Cancer is a condition associated with hypercoagulability requiring anticoagulant therapy. Until now, oncological patients have been using heparin and vitamin K antagonists. Nowadays, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) are becoming more and more widely used. Based on the current state of knowledge, it should be noted that NOAC drugs may be a choice in anticoagulant treatment of cancer patients with some caution, *i.e.* after assessing bleeding risk and risk-benefit analysis of anticoagulant therapy, as well as drug interactions with oncological drugs with NOAC group.

Key words: cancer, anticoagulant treatment, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 19–26

Piśmiennictwo

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Trousseau A. ed. Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de Paris. Ballier, Paris 1865: 654–712.
2. Zwicker JL, Furie BC, Furie B. Cancer-associated thrombosis. Crit Rev Oncol Hematol. 2007; 62(2): 126–136, doi: [10.1016/j.critrevonc.2007.01.001](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.01.001), indexed in Pubmed: [17293122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17293122/).
3. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? South Med J. 1980; 73(7): 841–843, doi: [10.1097/00007611-198007000-00005](https://doi.org/10.1097/00007611-198007000-00005), indexed in Pubmed: [7384840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7384840/).
4. White RH, Chew HK, Zhou H, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. Arch Intern Med. 2005; 165(15): 1782–1787, doi: [10.1001/archinte.165.15.1782](https://doi.org/10.1001/archinte.165.15.1782), indexed in Pubmed: [16087828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16087828/).
5. Polite BN, Lamont EB. Are venous thromboembolic events associated with subsequent breast and colorectal carcinoma diagnoses in the elderly? A case-control study of Medicare beneficiaries. Cancer. 2006; 106(4): 923–930, doi: [10.1002/cncr.21672](https://doi.org/10.1002/cncr.21672), indexed in Pubmed: [16411227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16411227/).
6. Rance A, Emmerich J, Guedj C, et al. Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis. Lancet. 1997; 350(9089): 1448–1449, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)64210-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)64210-9), indexed in Pubmed: [9371175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9371175/).
7. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA, et al. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Am J Hematol. 2003; 72(1): 43–52, doi: [10.1002/ajh.10263](https://doi.org/10.1002/ajh.10263), indexed in Pubmed: [12508268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12508268/).
8. Lee AYY, Lee A. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. Thrombosis Research. 2003; 110(4): 167–172, doi: [10.1016/s0049-3848\(03\)00347-5](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(03)00347-5).
9. Larsen TB, Nielsen PB, Skjøth F, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. PLoS One. 2014; 9(12): e114445, doi: [10.1371/journal.pone.0114445](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114445), indexed in Pubmed: [25479007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25479007/).
10. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010; 363(26): 2499–2510, doi: [10.1056/NEJMoa1007903](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903), indexed in Pubmed: [21128814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21128814/).
11. Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, et al. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012; 366(14): 1287–1297, doi: [10.1056/NEJMoa1113572](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572), indexed in Pubmed: [22449293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22449293/).
12. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-COVER Study Group, RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009; 361(24): 2342–2352, doi: [10.1056/NEJMoa0906598](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598), indexed in Pubmed: [19966341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19966341/).
13. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 369(15): 1406–1415, doi: [10.1056/NEJMoa1306638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306638), indexed in Pubmed: [23991658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991658/).
14. Zhang J, Xu J, Zhang W, et al. Quality appraisal of guidelines on cancer-associated thrombosis using AGREE II instrument and analysis of current status of new oral anticoagulants. Clin Appl Thromb Hemost. 2019; 25: 1076029619846562, doi: [10.1177/1076029619846562](https://doi.org/10.1177/1076029619846562), indexed in Pubmed: [31025571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31025571/).
15. Prandoni P, Lensing A, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002; 100(10): 3484–3488, doi: [10.1182/blood-2002-01-0108](https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108).
16. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003; 349(2): 146–153, doi: [10.1056/NEJMoa025313](https://doi.org/10.1056/NEJMoa025313), indexed in Pubmed: [12853587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12853587/).
17. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. Am J Med. 2006; 119(12): 1062–1072, doi: [10.1016/j.amjmed.2006.02.022](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.022), indexed in Pubmed: [17145251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145251/).
18. Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, et al. A randomized trial of dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER II); 53rd ASH Annual Meeting and Exposition. San Diego, December 10–13, 2011.
19. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. CATCH Investigators. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. JAMA. 2015; 314(7): 677–686, doi: [10.1001/jama.2015.9243](https://doi.org/10.1001/jama.2015.9243), indexed in Pubmed: [26284719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284719/).
20. Raskob GE, van Es N, Segers A, et al. Hokusai-VTE investigators. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE

- randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3(8): e379–e387, doi: [10.1016/S2352-3026\(16\)30057-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30057-6), indexed in Pubmed: [27476789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27476789/).
21. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018; 378(7): 615–624, doi: [10.1056/NEJMoa1711948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948), indexed in Pubmed: [29231094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29231094/).
22. CASTA-DIVA. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02746185. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02746185> (January 31, 2018).
23. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018; 36(20): 2017–2023, doi: [10.1200/JCO.2018.78.8034](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034), indexed in Pubmed: [29746227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746227/).
24. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006; 12(4): 389–396, doi: [10.1177/1076029606293692](https://doi.org/10.1177/1076029606293692), indexed in Pubmed: [17000884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17000884/).
25. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(8): 711–719, doi: [10.1056/NEJMoa1814468](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814468), indexed in Pubmed: [30511879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511879/).
26. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. CASSINI Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(8): 720–728, doi: [10.1056/NEJMoa1814630](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814630), indexed in Pubmed: [30786186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786186/).
27. Gajewski P, Szczeklika A. ed. Interna Szczeklika. Ed. 9. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018.
28. Ording AG, Horváth-Puhó E, Adelborg K, et al. Thromboembolic and bleeding complications during oral anticoagulation therapy in cancer patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide population-based cohort study. *Cancer Med.* 2017; 6(6): 1165–1172, doi: [10.1002/cam4.1054](https://doi.org/10.1002/cam4.1054), indexed in Pubmed: [28544489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28544489/).
29. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial. *Thromb Res.* 2014; 134(6): 1198–1204, doi: [10.1016/j.thromres.2014.09.011](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.09.011), indexed in Pubmed: [25294589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25294589/).
30. Lindahl TL, Wallstedt M, Gustafsson KM, et al. More efficient reversal of dabigatran inhibition of coagulation by activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa than by four-factor prothrombin complex concentrate. *Thromb Res.* 2015; 135(3): 544–547, doi: [10.1016/j.thromres.2014.12.019](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.12.019), indexed in Pubmed: [25596769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25596769/).
31. Eikelboom JW, van Ryn J, Reilly P, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015; 373(6): 511–520, doi: [10.1056/NEJMoa1502000](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502000), indexed in Pubmed: [26095746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26095746/).
32. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011; 124(14): 1573–1579, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017), indexed in Pubmed: [21900088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21900088/).
33. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation.* 2015; 131(1): 82–90, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013445](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013445), indexed in Pubmed: [25403645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403645/).
34. Portola Pharmaceuticals. US FDA approves Portola Pharmaceuticals' Andexxa, first and only antidote for the reversal of factor Xa inhibitors. Published on: May 3, 2018. Accessed on: May 4, 2018.
35. Peterson EA, Lee AYY, Lee AYY, et al. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood.* 2013; 122(14): 2310–2317, doi: [10.1182/blood-2013-04-460162](https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460162), indexed in Pubmed: [23843493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23843493/).

A fresh perspective on anticoagulant therapy in patients with cancer in the era of NOAC

Agnieszka Bureta , Bartosz Kwiatkowski , Małgorzata Lelonek 

Department of Noninvasive Cardiology, Chair of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Bureta A, et al. Nowe spojrzenie na leczenie przeciwkrzepliwie u pacjentów z chorobą nowotworową w dobie NOAC. Folia Cardiol. 2020; 15(1): 19–26. DOI: 10.5603/FC.2020.0005. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

Cancer is a condition associated with hypercoagulability requiring anticoagulant therapy. In recent years, oncological patients have been given heparin and vitamin K antagonists. Nowadays, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) are becoming increasingly widely used. Based on the current state of knowledge, NOAC drugs can be used in anticoagulant treatment of cancer patients with caution, *i.e.* after assessing the bleeding risk and a risk-benefit analysis of anticoagulant therapy, as well as of the drug interactions between oncological drugs and the NOAC group.

Key words: cancer, anticoagulant treatment, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 27–33

Introduction

The fact that neoplastic disease is closely related to the hypercoagulable state and the risk of thrombosis was first identified in 1865 by Armand Trousseau [1, 2]. The relationship between the neoplastic process and blood coagulation is in fact mutual – cancer causes a hypercoagulation state, which is itself the main risk factor for venous thromboembolism (VTE). Venous thromboembolism can manifest itself clinically as deep vein thrombosis (DVT) of the lower limbs or as pulmonary embolism (PE). Activated platelets and coagulation factors, as well as fibrinolysis, interfere with the functioning of neoplastic cells, tumour growth, angiogenesis or metastatic processes. They are therefore involved in cancer progression.

According to Shen and Pollak [3], 1/7 hospitalised cancer patients suffers from PE, and 60% of all hospitalised patients who die due to massive PE have local cancer or limited metastases [3]. Recurrent idiopathic VTE is considered to be an early sign of cancer – it can reveal a tumour in 10–25% of cases. The risk of cancer increases ten-fold

after a recurrent idiopathic VTE episode [4–7]. Metastases increase by 3.2 times the risk of VTE. The VTE risk increases even more with metastases of aggressive types of cancer (e.g. pancreatic cancer). Cancer doubles the risk of postoperative DVT manifestation, and triples the risk of postoperative PE-related mortality [8].

Until now, the standard VTE therapy has included initial treatment with low-molecular weight heparins (LMWH), unfractionated heparin (UFH) or fondaparinux for at least five days, followed by secondary prevention with vitamin K antagonists (VKA) – acenocoumarol or warfarin. Recently, much attention has been paid to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC). These are homogeneous medications aimed at selected blood coagulation factors. Rivaroxaban, apixaban and edoxaban are targeted against factor Xa, while dabigatran is a direct thrombin inhibitor. The unquestionable advantages of using these preparations include the fact that there is no need for injections and regular dose adjustments to the monitored laboratory result of the international normalised ratio (INR).

Address for correspondence: Bartosz Kwiatkowski MD, Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź, Poland, e-mail: kwiatkowski.med@gmail.com

Table 1. Final event concerning effectiveness, 12-month observation (source [9])

Study	Active neoplasm	NOAC		Standard therapy	
		Events [%], (N)	Total, N	Events [%], (N)	Total, N
Recurrent venous thromboembolism					
Einstein DVT [10]	Yes	3.4 (4)	118	5.6 (5)	89
	No	2.0 (32)	1,613	2.8 (46)	1,629
Einstein PE [11]	Yes	1.8 (2)	114	2.8 (3)	109
	No	2.1 (48)	2,305	1.8 (41)	2,304
RE-COVER* [12]	Yes	3.1 (2)	64	5.3 (3)	57
	No	2.3 (28)	1,209	2.0 (24)	1,209
Hokusai-VTE [13]	Yes	3.7 (4)	109	7.1 (7)	99
	No	3.1 (126)	4,009	3.5 (139)	4,023
Summary			9,541		9,619
Clinically relevant bleeding					
Einstein DVT [10]	Yes	14.4 (17)	118	15.9 (14)	88
	No	7.6 (122)	1,600	7.6 (124)	1,623
Einstein PE [11]	Yes	12.3 (14)	114	9.3 (10)	108
	No	10.2 (235)	2,298	11.5 (264)	2,297
RE-COVER* [12]	Yes	NA	NA	NA	NA
	No	NA	NA	NA	NA
Hokusai-VTE [13]	Yes	18.3 (20)	109	25 (25)	99
	No	8.2 (329)	4,009	9.9 (398)	4,023
Summary			8,248		8,338

*Events reported after six months of observation; NA – not applicable

Anticoagulant therapy in patients with neoplastic disease

Bleeding episodes and VTE recurrence in patients with oncological diseases

Numerous clinical trials have confirmed the effectiveness and safety of NOAC application, but few of these trials have involved patients with neoplastic disease. Our aim in writing this paper was to discuss the current state of knowledge regarding anticoagulant therapy in the light of the increasing use of NOAC.

Studies using NOAC and standard therapy in neoplastic disease patients are summarised in Table 1 [9–13]. Since 2013, the number of studies involving people with oncological diseases has been on the rise. A total of 19,160 patients have participated in these studies, 4% of whom ($n = 759$; 405 and 354 respectively in NOAC- and VKA-treated groups) had active neoplasm at the time of inclusion. The results, based on data obtained from these 759 patients with active neoplasm and VTE, revealed that the risk of VTE and bleeding was reduced in patients receiving NOAC compared to VKA (for VTE: odds ratio [OR] – 0.56, 95% confidence interval [CI] – 0.28–1.13; for bleeding: OR 0.88, 95%, CI 0.57–1.35).

Studies on CAT (cancer-associated thrombosis) using NOAC and LMWH are summarised in Table 2 [10–12, 14–23]. The CLOT (2003) and LITE (2006) studies placed LMWH in first place in terms of the treatment of VTE in neoplastic disease patients [16, 17, 24]. On the other hand, the superiority of NOAC over warfarin was proven in analysis of randomised subgroups. Although there is no evidence concerning the comparison of NOAC to LMWH, the results of the Hokusai-VTE (2017) and SELECT-D (2018) studies suggest that NOACs are no less effective than LMWH [21, 23]. In the Hokusai-VTE randomised clinical trial, the use of NOAC (edoxaban) and LMWH (dalteparin) was compared in patients with VTE. As in previous studies, this one noted a similar or greater efficacy of NOAC compared to LMWH in VTE prevention (7.9% vs. 11.3%, hazard ratio [HR] 0.71; 95% CI 0.48–1.06, $p = 0.09$). Meanwhile, the percentage of clinically relevant bleeding¹ was higher in the NOAC group (14.6% vs. 11.1%, HR 1.38; 95% CI 0.98–1.94). The

¹Defined as: bleeding to vital organs: central nervous system (intracranial and subcranial), intraocular, pericardial, extraperitoneal, intra-articular and intramuscular with compartment syndrome; clinical manifestation of bleeding with at least 2 g/dL drop in haemoglobin; requiring surgical intervention; requiring intravenous administration of pressure agents, hospitalisation or increased medical surveillance; immediate medical intervention

Table 2. List of studies on venous thromboembolism (VTE) in patients with oncological disease (modified according to [14])

Study	Year of publication	Recurrence of VTE [%]			Clinically relevant bleeding [%]		
		VKA	LMWH	NOAC	VKA	LMWH	NOAC
CATHENOX [15]	2002	6.7			16		
CLOT [16]	2003	15.8	2.8		3.6	7	
LITE [17]	2006		6.9			6.5	
EINSTEIN (PE + DVT) [10, 11]	2013	3.9		3.7	3.9		2.3
RE-COVER (I, II) [12, 18]	2013	5.3		2.3	5.3		2.1
CATCH [19]	2015	10.5	7.2		2.4	2.1	
Hokusai-VTE 2015 [20]	2015	7.1		3.1	3		7.8
Hokusai-VTE 2017 [21]	2017			7.9			6.9
CASTA-DIVA [22]	2018		11.3			4	
SELECT-D [23]	2018		11	4		4	13

VKA – vitamin K antagonists; LMWH – low-molecular weight heparins; NOAC – non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; PE – pulmonary embolism; DVT – deep vein thrombosis

Table 3. Risk factors for bleeding in anticoagulant therapy (based on [27])

Risk factors*	
Age > 75, history of bleeding, malignant neoplasm, malignant neoplasm with distant metastases, kidney failure, liver failure, thrombocytopenia, history of stroke, diabetes mellitus, anaemia, antiplatelet therapy, poor control of anticoagulant therapy, concomitant disease and reduced physical fitness, recent surgery**, frequent falls, alcohol abuse	
Number of risk factors	Risk class
0	Low
1	Moderate
≥ 2	High

*The increased risk for bleeding related to risk factors will depend on: 1) severity of the risk factor (e.g. location and number of metastases, number of platelets); 2) time since surgery or previous bleeding; and 3) efficacy of treatment for the previous cause of bleeding (e.g. from upper gastrointestinal tract); **important for parenteral anticoagulation (e.g. first ten days), but less relevant for long-term or prolonged anticoagulant therapy

SELECT-D study compared the use of rivaroxaban and dalteparin. It revealed a higher efficacy of NOAC in VTE (4% vs. 11%, HR 0.43; 95% CI 0.19–0.99). In turn, the percentage of clinically relevant bleeding was also higher in the NOAC group (13% vs. 4%, HR 3.76; 95% CI 1.63–8.69).

In February 2019, Carrier et al. [25] published a study involving 563 patients in which apixaban (2.5 mg 2 ×/d.) and placebo were compared. The risk of VTE when using apixaban has been determined at 4.2%, while in the placebo group at 10.2% (HR 0.41; 95% CI: 0.26–0.65, $p < 0.001$) [25]. The percentage of clinically significant bleeding was 2.1% in the group treated with apixaban and 1.1% in the group taking a placebo (HR 1.89; 95% CI: 0.39–9.24). In another clinical trial CASSINI (A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis in Ambulatory Cancer Participants) Khorana et al. [26], an analysis of anticoagulant therapy in patients with oncological diseases taking NOAC or a placebo was compiled: a group of patients receiving 10 mg rivaroxaban was compared to a placebo group. The risk of VTE recurrence was lower in the NOAC group, and amounted to 5.95% compared to 8.79%

(HR 0.66; 95% CI: 0.40–1.09, $p = 0.101$) in the group treated with rivaroxaban and placebo, respectively. The risk of bleeding, on the other hand, was lower in the placebo group: it amounted to 1.98% compared to 0.99% (HR 1.96; 95% CI: 0.59–6.49, $p = 0.265$).

In a subanalysis of the RECOVER and RECOVER II studies on patients with cancer and DVT, in the subgroup of patients with DVT and PE with active neoplastic disease treated with dabigatran 150 mg twice a day after an initial heparin administration, it was recorded that the efficacy and the safety in the group of patients receiving dabigatran 150 mg twice a day compared to warfarin were similar in groups of patients with and without active neoplastic disease [12, 18].

On the basis of the studies conducted so far, we believe that NOAC medications can be used in anticoagulant therapy of patients with oncological disease with caution, i.e. after analysis of the risk of bleeding and of the risk-benefit ratio of oncological treatment and interaction with antithrombotic medications. When selecting which NOAC, other risk factors for bleeding should also be considered (Table 3) [27].

Table 4. Hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) for development of thromboembolic complications and bleeding in first year of use of vitamin K antagonists or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and neoplastic disease (modified according to [28])

	Thromboembolic complications HR* (95% CI)	Bleeding complications HR* (95% CI)
Time since neoplastic disease diagnosis (years)		
< 2	1.1 (0.99–1.3)	1.2 (1.0–1.4)
2–5	0.92 (0.78–1.1)	1.1 (0.93–1.3)
> 5	0.95 (0.85–1.1)	1.1 (0.95–1.2)
Type of neoplasm		
Gastrointestinal neoplasm	1.2 (0.94–1.4)	1.1 (0.85–1.4)
Lung or pleural cancer	1.5 (1.1–2.2)	2.0 (1.4–2.8)
Breast cancer	0.78 (0.61–0.99)	0.85 (0.63–1.2)
Urological cancer	1.0 (0.83–1.3)	1.7 (1.4–2.0)
Intracranial neoplasm	2.2 (0.31–16)	NA
Haematopoietic neoplasm	0.65 (0.38–1.1)	0.61 (0.33–1.1)
Other types	0.99 (0.89–1.1)	1.0 (0.89–1.2)

*Comparison of patients with and without neoplastic disease according to gender, age group and result in CHA₂DS₂-VASc; HR – hazard ratio; CI – confidence interval; N/A – not applicable

Bleeding complications and recurrence of VTE depending on time of neoplasm detection and its type

In 2017, a major study evaluated the annual follow-up of thromboembolic and bleeding complications during oral antithrombotic treatment in patients with neoplasm and atrial fibrillation (AF) [28]. In this study, patients were characterised by the presence (n = 11,855) or absence (n = 56,264) of neoplastic disease. The risk of thromboembolic complications in patients with AF who received VKA was similar, regardless of the presence of neoplastic disease (6.5% with neoplasm vs. 5.8% without neoplasm; HR 1.0; 95% CI: 0.93–1.1), similarly the risk of bleeding complications (5.4% vs. 4.2%, HR 1.1; 95% CI: 1.0–1.2 respectively). In NOAC patients, the risk of thromboembolic complications (4.9% with neoplasm vs. 5.1% without neoplasm, HR 0.80; 95% CI: 0.61–1.1) and bleeding complications (4.4% vs. 3.1%, HR 1.2; 95% CI: 0.92–1.7 respectively) was also similar regardless of the presence of the neoplastic process.

Patients with lung or pleural cancer (HR 2.0; 95% CI: 1.4–2.8) or urological cancer (HR 1.7; 95% CI: 1.4–2.0) presented an increased risk for bleeding. The results of clinical trials are summarised in Table 4.

All in all, in the presented study, the absolute risk of thromboembolic complications or bleeding was nearly the same for patients with or without neoplastic disease, regardless of antithrombotic therapy.

Coagulation parameters monitoring

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants require neither a determination of plasma concentration nor monitoring of coagulation parameters. During dabigatran treatment, 2–4 h after administration of the medication, in most patients activated partial thromboplastin time (APPT) (up to 50–65 s) and prothrombin time (PT) (which gives values of 1.2–1.5 when calculating INR automatically) are observed. Thrombin time is also greatly extended (often to incalculable values) and changes even with very small doses of medication. If an urgent invasive procedure is required, APTT should be determined. Values over 40 s indicate that the anticoagulant effect is maintained, but a correct result does not exclude the presence of dabigatran at low concentrations.

Specific but poorly accessible methods for laboratory monitoring of dabigatran are the modified diluted thrombin time (Hemoclot®) test and the ecarin clotting time (ETC) test, in which viper venom is the activator of prothrombin. Ecarin clotting time is 2–4 times longer in patients chronically using dabigatran 150 mg every 12 h. Both tests enable quantitative measurement of medication and are recommended for monitoring the extent of dabigatran effect.

In the event of rivaroxaban 2–4 h after administration (poorer effect after administration of apixaban), most patients experience prolongation of APTT (usually up to 50 s) and PT (which may give values > 2 when calculating the INR automatically). However, there is no correlation between

the dose of the administered medication and the degree of APTT or PT prolongation; moreover, the result is so variable that the determination of these parameters is not recommended for monitoring the effect of these drugs. Thrombin time in the group of Factor Xa inhibitors is normal. The effect of rivaroxaban and apixaban may be evaluated based on anti-Xa activity.

NOAC interactions with chemotherapeutic agents and immunosuppressants

However, if NOACs are administered to neoplastic disease patients, they are unlikely to resolve all the problems related to anticoagulant therapy. Interactions between chemotherapeutic agents and immunosuppressants with NOAC are still possible, involving known metabolic pathways. Rivaroxaban, apixaban and edoxaban are all inhibitors of Factor Xa, while dabigatran is a direct thrombin inhibitor. Due to esterase and microsomal carboxylesterase dependent biotransformation, and due to no involvement of CYP450 enzymes, dabigatran shows limited potential for interactions with medications. Medicines that inhibit the transport of P-gp glycoprotein or the CYP3A4 pathway (e.g. cyclosporine and tamoxifen) may increase NOAC concentration in the body. In turn, medications inducing P-gp transport or the CYP3A4 pathway may reduce NOAC concentration (e.g. dexamethasone, doxorubicin). Another challenge concerns patients with neoplastic disease treated for fungal infection. Azole antifungal medications (e.g. ketoconazole, imidazole, fluconazole, itraconazole) may result in an increased NOAC effect (because azoles are strong P-gp transport inhibitors).

Conversion of anticoagulant therapy

In the event of modification of anticoagulant therapy, in patients previously treated with VKA, NOAC medications should be administered only after reaching a specific INR value. Rivaroxaban may be introduced at an INR value of not more than 3.0, edoxaban with an INR not exceeding 2.5, and apixaban and dabigatran with an INR of not more than 2.0. Should it be necessary to replace NOAC with VKA, it is necessary to initially use medications from both groups (VKA and NOAC) for 3–5 days until an INR exceeds 2.0 (measured before the next VKA dose). Each NOAC representative may be administered immediately after the end of the permanent infusion of UFH, or up to two hours after the end of the infusion. This procedure is based on a short (c. 2 h) half-life. If the patient was previously treated with LMWH, the first dose of NOAC should be administered instead of the next predicted dose of heparin. This rule applies also in reverse: when switching between NOAC medications, the first dose of the new medication should be administered within the time limit for the next dose of the previously used medication.

Procedure in the event of bleeding in patient treated with NOAC

One adverse effect of NOAC is bleeding. However, it must be remembered that bleeding (from the nose, gastrointestinal tract, or to the central nervous system) is not necessarily related to the use of medications from this group.

Management in the event of bleeding during the application of NOAC depends largely on the intensity and site of the source of bleeding. Medications from this group should be discontinued and local action taken *i.e.* apply direct pressure or surgically secure the bleeding site in combination with symptomatic treatment. Furthermore, it is advisable to proceed with elimination of the medication. To this end, a patient should be intensively hydrated and diuresis should be maintained or renal replacement therapy implemented in life-threatening conditions. However, of the NOACs, only dabigatran may be removed during haemodialysis. If a patient took the last dose of the medication up to 2 h after the bleeding incident, then – to try to prevent absorption of NOAC from the gastrointestinal tract by limiting exposure to NOAC – the administration of activated carbon should be considered.

In life-threatening situations, the administration of activated prothrombin complex concentrate (aPCC) or recombinant activated factor VII (rVIIa) should be considered [29, 30]. The recommended doses for dabigatran are: 50–100 IU/kg body weight aPCC, 90 µg/kg body weight rVIIa. If dabigatran has been overdosed, idarucizumab can be administered intravenously in two doses of 2.5 g at an interval of less than 15 minutes [31]. Idarucizumab, being a fragment of a monoclonal antibody, strongly binds to dabigatran, neutralising its anticoagulant properties. For massive bleeding and life-threatening bleeding in patients using rivaroxaban [32], apixaban or edoxaban [33], the application of rVIIa or prothrombin complex concentrate (PCC) should be considered. The recommended doses are 90 µg/kg body weight rVIIa and 50 units/kg body weight PCC. Andexanet alfa was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in May 2018. It is used in life-threatening situations or uncontrolled bleeding to reverse the action of Factor Xa inhibitors (FXa) – apixaban and rivaroxaban [34]. It is worth underlining that the administration of protamine sulphate, vitamin K or fresh frozen plasma during bleeding related to NOAC is ineffective.

Selected medications and their interactions with NOAC are presented in Table 5 [35].

Conclusions

Overall, the risk of VTE in neoplastic disease patients depends on the histological type of tumour, its stage, period since diagnosis, therapeutic interventions, and the co-existence of additional patient-dependent risk factors (e.g. obesity, concomitant diseases, other medications

Table 5. Effect of medications on concentrations of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) (modified according to [35])

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Interaction	P-gp	P-gp	P-gp
		CYP3A4	CYP3A4
Increase of NOAC concentration in serum	Cyclosporine	Cyclosporine	Cyclosporine
	Tacrolimus	Tacrolimus	Tacrolimus
	Tamoxifen	Tamoxifen	Tamoxifen
	Lapatinib	Lapatinib	Lapatinib
	Nilotinib	Nilotinib	Nilotinib
	Sunitinib	Sunitinib	Sunitinib
		Imatinib	Imatinib
Decrease of NOAC concentration in serum	Dexamethasone	Dexamethasone	Dexamethasone
	Doxorubicin	Doxorubicin	Doxorubicin
	Vinblastine	Vinblastine	Vinblastine

P-gp – P glycoprotein

increasing the risk of VTE, positive history or family history of VTE). Patients with neoplastic disease are at high risk of recurrent VTE (about 10% per year) and serious bleeding complications (about 6% per year). Although the standard treatment with the currently recommended LMWH is better than VKA, it is not well tolerated by many patients with oncological disease in the long term, and this leads to treatment discontinuation in about 20% of cases within six months. According to the latest data obtained from randomised controlled trials, NOAC seems to be a safe and effective treatment alternative for many patients with neoplastic disease. Meta-analyses indicate that in the group of oncological patients, NOACs are more effective than LMWH [21, 23], although they can cause a greater number of clinically relevant bleedings (13% vs. 4%), especially from the gastrointestinal tract. When choosing NOAC, other risk factors for bleeding should undoubtedly also be considered.

Conflict(s) of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Trousseau A. ed. Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de Paris. Baillier, Paris 1865: 654–712.
2. Zwicker JJ, Furie BC, Furie B. Cancer-associated thrombosis. Crit Rev Oncol Hematol. 2007; 62(2): 126–136, doi: [10.1016/j.critrevonc.2007.01.001](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.01.001), indexed in Pubmed: [17293122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17293122/).
3. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? South Med J. 1980; 73(7): 841–843, doi: [10.1097/00007611-198007000-00005](https://doi.org/10.1097/00007611-198007000-00005), indexed in Pubmed: [7384840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7384840/).
4. White RH, Chew HK, Zhou H, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. Arch Intern Med. 2005; 165(15): 1782–1787, doi: [10.1001/archinte.165.15.1782](https://doi.org/10.1001/archinte.165.15.1782), indexed in Pubmed: [16087828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16087828/).
5. Polite BN, Lamont EB. Are venous thromboembolic events associated with subsequent breast and colorectal carcinoma diagnoses in the elderly? A case-control study of Medicare beneficiaries. Cancer. 2006; 106(4): 923–930, doi: [10.1002/cncr.21672](https://doi.org/10.1002/cncr.21672), indexed in Pubmed: [16411227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16411227/).
6. Rance A, Emmerich J, Guedj C, et al. Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis. Lancet. 1997; 350(9089): 1448–1449, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)64210-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)64210-9), indexed in Pubmed: [9371175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9371175/).
7. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA, et al. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Am J Hematol. 2003; 72(1): 43–52, doi: [10.1002/ajh.10263](https://doi.org/10.1002/ajh.10263), indexed in Pubmed: [12508268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12508268/).
8. Lee AYY, Lee A. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. Thrombosis Research. 2003; 110(4): 167–172, doi: [10.1016/s0049-3848\(03\)00347-5](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(03)00347-5).
9. Larsen TB, Nielsen PB, Skjøth F, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. PLoS One. 2014; 9(12): e114445, doi: [10.1371/journal.pone.0114445](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114445), indexed in Pubmed: [25479007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25479007/).
10. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010; 363(26): 2499–2510, doi: [10.1056/NEJMoa1007903](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903), indexed in Pubmed: [21128814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21128814/).
11. Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, et al. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012; 366(14): 1287–1297, doi: [10.1056/NEJMoa1113572](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572), indexed in Pubmed: [22449293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22449293/).
12. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-COVER Study Group, RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment

- of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361(24): 2342–2352, doi: [10.1056/NEJMoa0906598](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598), indexed in Pubmed: [19966341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19966341/).
13. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(15): 1406–1415, doi: [10.1056/NEJMoa1306638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306638), indexed in Pubmed: [23991658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991658/).
 14. Zhang J, Xu J, Zhang W, et al. Quality appraisal of guidelines on cancer-associated thrombosis using AGREE II instrument and analysis of current status of new oral anticoagulants. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019; 25: 1076029619846562, doi: [10.1177/1076029619846562](https://doi.org/10.1177/1076029619846562), indexed in Pubmed: [31025571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31025571/).
 15. Prandoni P, Lensing A, Piccoli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002; 100(10): 3484–3488, doi: [10.1182/blood-2002-01-0108](https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108).
 16. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(2): 146–153, doi: [10.1056/NEJMoa025313](https://doi.org/10.1056/NEJMoa025313), indexed in Pubmed: [12853587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12853587/).
 17. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.* 2006; 119(12): 1062–1072, doi: [10.1016/j.amjmed.2006.02.022](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.022), indexed in Pubmed: [17145251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145251/).
 18. Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, et al. A randomized trial of dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER II); 53rd ASH Annual Meeting and Exposition. San Diego, December 10–13, 2011.
 19. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. CATCH Investigators. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314(7): 677–686, doi: [10.1001/jama.2015.9243](https://doi.org/10.1001/jama.2015.9243), indexed in Pubmed: [26284719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284719/).
 20. Raskob GE, van Es N, Segers A, et al. Hokusai-VTE investigators. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3(8): e379–e387, doi: [10.1016/S2352-3026\(16\)30057-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30057-6), indexed in Pubmed: [27476789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27476789/).
 21. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018; 378(7): 615–624, doi: [10.1056/NEJMoa1711948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948), indexed in Pubmed: [29231094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29231094/).
 22. CASTA-DIVA. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02746185. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02746185> (January 31, 2018).
 23. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018; 36(20): 2017–2023, doi: [10.1200/JCO.2018.78.8034](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034), indexed in Pubmed: [29746227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746227/).
 24. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006; 12(4): 389–396, doi: [10.1177/1076029606293692](https://doi.org/10.1177/1076029606293692), indexed in Pubmed: [17000884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17000884/).
 25. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(8): 711–719, doi: [10.1056/NEJMoa1814468](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814468), indexed in Pubmed: [30511879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511879/).
 26. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. CASSINI Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(8): 720–728, doi: [10.1056/NEJMoa1814630](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814630), indexed in Pubmed: [30786186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786186/).
 27. Gajewski P, Szczeklik A. ed. Interna Szczeklika. Ed. 9. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018.
 28. Ording AG, Horváth-Puhó E, Adelborg K, et al. Thromboembolic and bleeding complications during oral anticoagulation therapy in cancer patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide population-based cohort study. *Cancer Med.* 2017; 6(6): 1165–1172, doi: [10.1002/cam4.1054](https://doi.org/10.1002/cam4.1054), indexed in Pubmed: [28544489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28544489/).
 29. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial. *Thromb Res.* 2014; 134(6): 1198–1204, doi: [10.1016/j.thromres.2014.09.011](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.09.011), indexed in Pubmed: [25294589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25294589/).
 30. Lindahl TL, Wallstedt M, Gustafsson KM, et al. More efficient reversal of dabigatran inhibition of coagulation by activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa than by four-factor prothrombin complex concentrate. *Thromb Res.* 2015; 135(3): 544–547, doi: [10.1016/j.thromres.2014.12.019](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.12.019), indexed in Pubmed: [25596769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25596769/).
 31. Eikelboom JW, van Ryn J, Reilly P, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015; 373(6): 511–520, doi: [10.1056/NEJMoa1502000](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502000), indexed in Pubmed: [26095746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26095746/).
 32. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011; 124(14): 1573–1579, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017), indexed in Pubmed: [21900088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21900088/).
 33. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation.* 2015; 131(1): 82–90, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013445](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013445), indexed in Pubmed: [25403645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403645/).
 34. Portola Pharmaceuticals. US FDA approves Portola Pharmaceuticals' Andexxa, first and only antidote for the reversal of factor Xa inhibitors. Published on: May 3, 2018. Accessed on: May 4, 2018.
 35. Peterson EA, Lee AYY, Lee AYY, et al. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood.* 2013; 122(14): 2310–2317, doi: [10.1182/blood-2013-04-460162](https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460162), indexed in Pubmed: [23843493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23843493/).

Stanowisko *American Heart Association* na temat alfabetyzmu zdrowotnego (*health literacy*) z 10 lipca 2018 roku z komentarzem

Health literacy – scientific statement from the American Heart Association
(July 10, 2018) with a commentary

Alicja Baska¹, Daniel Śliż² 

¹SKN Medycyny Stylu Życia przy III Klinice Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

W lipcu 2018 roku *American Heart Association* (AHA) wydało oficjalne stanowisko dotyczące znaczenia *health literacy* w kontekście leczenia i profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego. Jak podkreślają przedstawiciele AHA, podjęcie działań zmierzających do poprawy w obszarze alfabetyzmu zdrowotnego jest kluczowe do osiągnięcia *2020 Impact Goal*, a także stanowi niezbędny punkt w projektowaniu i przeprowadzaniu programów profilaktycznych czy inicjatyw koordynowanych z poziomu instytucji sektora zdrowia publicznego.

Alfabetyzmem zdrowotnym określa się stopień, w którym interesant jest w stanie pozyskać i zinterpretować podstawowe informacje dotyczące zdrowia oraz usług zdrowotnych i tym samym uczestniczyć w podejmowaniu decyzji dotyczących jego zdrowia. Wśród umiejętności i kompetencji związanych z alfabetyzmem zdrowotnym wymienia się również zdolność zrozumienia zaleceń lekarskich, procedur szpitalnych, systemu organizacji kolejnych wizyt i innych zasad funkcjonowania systemu ochrony zdrowia, a także treści zawartych w materiałach edukacyjnych. Niski poziom alfabetyzmu zdrowotnego oznacza więc w praktyce między innymi ograniczoną świadomość własnego stanu zdrowia czy stosowanego leczenia, wynikającą z nieskutecznej komunikacji lekarza pacjentem lub przyczyniającą się do takiego, a także dalszego błędnego sposobu przyjmowania leków czy późnego reagowania na pojawiające się objawy choroby.

Przedmiotem niniejszego artykułu jest podsumowanie kluczowych wniosków przedstawionych we wspomnianym opracowaniu i ich przybliżenie polskiemu odbiorcy.

Słowa kluczowe: alfabetyzm zdrowotny, promocja zdrowia, edukacja zdrowotna

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 34–41

Wprowadzenie: alfabetyzm zdrowotny

W lipcu 2018 roku *American Heart Association* (AHA) wydało oficjalne stanowisko dotyczące znaczenia *health literacy* w kontekście leczenia i profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego [1]. Przedmiotem niniejszego artykułu jest

podsumowanie kluczowych wniosków przedstawionych we wspomnianym opracowaniu.

Na wstępie warto zaznaczyć, że w języku polskim tłumaczenie terminu *health literacy* nie zostało jeszcze ujednolicono – w piśmiennictwie występuje między innymi pod hasłem „kompetencji zdrowotnych”, „piśmienności

zdrowotnej”, „funkcjonalnej wiedzy zdrowotnej” [2] czy preferowanym [3, 4], wykorzystanym także na potrzeby tego artykułu, „alfabetyzmu zdrowotnego”.

Jak zdefiniowano na początku analizowanego dokumentu, alfabetyzmem zdrowotnym określa się stopień, w jakim interesant jest w stanie pozyskać i zinterpretować podstawowe informacje dotyczące zdrowia oraz usług zdrowotnych i tym samym uczestniczyć w podejmowaniu decyzji dotyczących jego zdrowia. Definicję tę można poszerzyć o wskazane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) „poznawcze i społeczne umiejętności, które warunkują motywację i zdolność jednostek do uzyskiwania dostępu do informacji oraz rozumienia i spożytkowania jej w taki sposób, który promuje i utrzymuje dobry stan zdrowia” [5].

Wśród umiejętności i kompetencji związanych z alfabetyzmem zdrowotnym wymienia się również zdolność zrozumienia zaleceń lekarskich, procedury wypisów, systemu organizacji kolejnych wizyt i innych zasad funkcjonowania systemu ochrony zdrowia, a także treści zawartych w materiałach edukacyjnych. Niski poziom alfabetyzmu zdrowotnego oznacza więc w praktyce między innymi ograniczoną świadomość własnego stanu zdrowia czy stosowanego leczenia, wynikający z nieskutecznej komunikacji lekarza pacjentem lub przyczyniający się do takiej, a także dalszego błędnego sposobu przyjmowania leków czy późnego reagowania na pojawiające się objawy choroby. Interesująca jest także silna korelacja między niskim poziomem alfabetyzmu zdrowotnego a znacznie niższymi wskaźnikami udziału w badaniach klinicznych obserwowanych w tej grupie pacjentów.

Szacuje się, że poziom alfabetyzmu zdrowotnego pozwalający na w pełni efektywne poruszanie się i zorientowanie w zasadach organizacji systemu ochrony zdrowia dotyczy zaledwie 12% dorosłych Amerykanów [6].

Wyniki badań naukowych są spójne i potwierdzają, że problem niskiego poziomu alfabetyzmu zdrowotnego stanowi zagrożenie dla zdrowia jednostki, a także jest problemem ogólnospołecznym. Udokumentowano jego niekorzystny wpływ na zachorowalność, umieralność, ryzyko ponownej hospitalizacji czy zwiększanie kosztów w sektorze opieki zdrowotnej.

Poziom alfabetyzmu zdrowotnego jest silnie związany z poziomem edukacji ogólnej oraz statusem socjoekonomicznym, faktem przynależności do mniejszości narodowej czy osiągnięciem podeszłego wieku.

Z perspektywy wypracowania skutecznych strategii przeciwdziałania problemowi istotny jest fakt, że niski poziom alfabetyzmu zdrowotnego wśród rodziców przekłada się bezpośrednio na niższe kompetencje zdrowotne ich dzieci, a także jest związany z zapewnieniem dzieciom gorszej opieki w zakresie profilaktyki oraz sprzyja przyjmowaniu przez ich potomstwo niekorzystnych wzorców zachowań zdrowotnych (m.in. predysponując do rozwoju otyłości [7]).

Jak podkreśla AHA, podjęcie działań zmierzających do poprawy w obszarze alfabetyzmu zdrowotnego jest kluczowe do osiągnięcia *2020 Impact Goal*¹, a także stanowi niezbędny punkt w projektowaniu i przeprowadzaniu programów profilaktycznych czy inicjatyw koordynowanych z poziomem instytucji sektora zdrowia publicznego.

Cele opracowania

Autorzy opracowania wyznaczyli następujące cele:

- zwiększanie świadomości wśród pracowników systemu ochrony zdrowia na temat poziomu alfabetyzmu zdrowotnego w społeczeństwie oraz skali tego zjawiska w kontekście chorób układu sercowo-naczyniowego;
- podsumowanie udokumentowanej istotności alfabetyzmu zdrowotnego w systemie ochrony zdrowia w odniesieniu przede wszystkim do danych dotyczących poszczególnych chorób układu sercowo-naczyniowego, ich prewencji, czynników ryzyka, terapii;
- przedstawienie sprawdzonych i skutecznych strategii służących znoszeniu barier w prewencji i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego będących wynikiem niskiego poziomu alfabetyzmu zdrowotnego;
- podkreślenie istniejącego związku między społecznymi determinantami zdrowia a poziomem alfabetyzmu zdrowotnego oraz jego konsekwencji – utrwalaniu nierówności w dostępie do zdrowia;
- wyznaczenie nowego kierunku w badaniach i działaniach służących poprawie opieki nad pacjentem w kontekście zdrowia sercowo-naczyniowego i wsparcia inicjatyw z zakresu zdrowia publicznego poprzez włączenie do nich działań na rzecz alfabetyzmu zdrowotnego

Identyfikacja głównych barier

Przed omówieniem możliwych rozwiązań i strategii pozwalających na poprawę poziomu alfabetyzmu zdrowotnego oraz dotarcie do grup najbardziej zagrożonych problemem warto zidentyfikować konkretne cele planowanych interwencji oraz określić główne przeszkody utrudniające pacjentom o niskim poziomie alfabetyzmu zdrowotnego kontakt i dostęp do właściwej opieki zdrowotnej.

Na pierwszym miejscu autorzy stanowiska zwracają uwagę na wyzwania związane z samą dostępnością odpowiednich usług zdrowotnych. W Stanach Zjednoczonych w tej grupie barier identyfikuje się między innymi konieczność wypełnienia wniosków o pokrycie świadczeń z ubezpieczenia zdrowotnego – dokumentów zaawansowanych pod kątem użytego języka, wymagających więcej niż podstawowej wiedzy ogólnej.

¹Poprawa o 20% stanu zdrowia Amerykanów w zakresie układu sercowo-naczyniowego do 2020 r.

Kolejną przeszkodę stanowią różnego rodzaju materiały „okołodrowotne”, w tym ulotki edukacyjne – ich język nie- rzadko pozostaje niedostosowany do możliwości i stopnia wykształcenia odbiorcy, zawiera nomenklaturę ściśle medyczną, naukową. Podobnie jest w przypadku dokumentów mających z założenia zapewnić pacjentowi wgląd w proces terapeutyczny, włączających go do uczestnictwa w doborze leczenia, na przykład formularzy zgody na wykonywaną procedurę medyczną. W praktyce materiały te bardzo rzadko są dla pacjenta w pełni zrozumiałe. Na uwagę zasługują także internetowe źródła wiedzy medycznej i pseudomedycznej, do których zwraca się część pacjentów w poszukiwaniu przystępnych form przekazu. Warto zaznaczyć, że osoby z grupy o najniższym poziomie alfabetyzmu zdrowotnego mogą nie dysponować stałym dostępem do informacji pozyskiwanych z wiarygodnego źródła lub mogą mieć trudności w ocenie rzetelności treści i odróżnieniu ich od treści stanowiących zagrożenie dla zdrowia.

Kolejna grupa barier wynika z niedostosowania do możliwości pacjenta sposobu komunikacji z lekarzem i innymi pracownikami ochrony zdrowia. Jak wskazują cytowane w stanowisku badania, terminologia medyczna wykorzystywana w komunikacji przez lekarzy stanowi wyzwanie nawet dla wysoko wykształconej grupy pacjentów. Dodatkowym problemem wydaje się postawa samych pacjentów o niskim poziomie alfabetyzmu zdrowotnego – często niesygnalizujących braku zrozumienia przekazu, nieszukających wiedzy na temat problemu, który ich dotyczy. Czynności związane z dbaniem o zdrowie, na przykład właściwe dawkowanie leków czy czytanie dołączonych do nich ulotek, wymaga umiejętności wykraczających poza samo spektrum alfabetyzmu zdrowotnego. Należy pamiętać między innymi o podstawowych umiejętnościach z zakresu matematyki, komunikacji słownej i pisemnej, czytania ze zrozumieniem. Osoby z grup o najniższym poziomie alfabetyzmu zdrowotnego mogą wykazywać braki również w wyżej wymienionych obszarach, które podczas doboru działań służących poprawie kompetencji zdrowotnych powinny również zostać włączone.

Autorzy stanowiska zwrócili także uwagę na bariery językowe oraz kulturowe, istotne szczególnie w społeczeństwach o dużym odsetku mniejszości narodowych, uchodźców czy imigrantów. Populacje te są szczególnie narażone na bariery związane z niewłaściwą komunikacją czy brakiem dostępu do usług medycznych, będące konsekwencją braku zrozumienia sposobu funkcjonowania systemu ochrony zdrowia, procedur i dokumentów.

Podsumowanie najważniejszych zależności między poziomem alfabetyzmu zdrowotnego a chorobami układu sercowo-naczyniowego i ich prewencją

W wielu badaniach potwierdza się kluczową rolę alfabetyzmu zdrowotnego – zarówno w prewencji pierwotnej,

jak i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego – oraz podkreśla jego wpływ na skuteczność procesu terapeutycznego. Omawiane opracowanie powstało na podstawie analizy wszystkich dostępnych publikacji w tym obszarze, w których grupa badanych wynosiła więcej niż 150 osób, wydanych między styczniem 2004 roku a listopadem 2016 roku (ok. 35 badań).

Pierwsza z obserwacji, spójna dla kilku publikacji, to wynikająca z niskiego poziomu alfabetyzmu zdrowotnego niewłaściwa samoocena stanu zdrowia czy stopnia zaawansowania choroby. Przykładem może być badanie, do którego zakwalifikowano pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W samodzielnym pomiarze ciśnienia tętniczego (AH, *arterial hypertension*) znacząca część z nich nie potrafiła prawidłowo zinterpretować wyników, uznając wynik 160/100 mm Hg za prawidłowy [8]. Jest to niepokojące, ponieważ znajomość celów terapeutycznych w leczeniu AH (tutaj np. konkretnych wartości ciśnienia tętniczego) bezpośrednio przekłada się na lepszą samokontrolę choroby [9]. W innym z cytowanych badań osoby o niższym stopniu alfabetyzmu zdrowotnego cechowało 1,8–2,7-krotnie wyższe ryzyko nieosiągnięcia wartości ciśnienia tętniczego określonych w wytycznych. Podobne zależności obserwuje się w przypadku cukrzycy. Brak wystarczającej wiedzy na jej temat przełożył się na nawet 4-krotnie częstsze przekonywanie pacjentów o właściwej kontroli choroby (mimo nieprawidłowych wartości hemoglobiny glikowanej) w porównaniu z samooceną pacjentów o wyższym poziomie alfabetyzmu zdrowotnego [10]. Istotna natomiast, zwłaszcza w perspektywie rosnącej dostępności rozwiązań telemedycznych, jest obserwowana mniejsza częstotliwość i stopień wykorzystania elektronicznego portalu dla chorych na cukrzycę przez pacjentów o niższym poziomie alfabetyzmu zdrowotnego [11, 12].

Poziom alfabetyzmu zdrowotnego wpływa również na sposób przyjmowania leków czy *compliance* w innych rodzajach terapii. Obserwuje się przykłady niecelowego błędnego przyjmowania leków wynikające między innymi z niewłaściwego zrozumienia zaleceń dotyczących dawkowania czy sposobu podawania oraz zależność między realizowaniem zaleceń związanych ze zmianą nawyków żywieniowych w cukrzycy a poziomem wiedzy o tej chorobie.

W przypadku incydentów sercowo-naczyniowych w grupach pacjentów o niższym poziomie alfabetyzmu zdrowotnego zaobserwowano natomiast zwiększony odsetek rehospitalizacji, a w przypadku niewydolności serca – zwiększoną umieralność ogólną (nawet 2-krotnie). Szacuje się, że w grupie pacjentów z tą chorobą ograniczony poziom alfabetyzmu zdrowotnego dotyczy nawet 40%. Wynik ten jest podobny do poziomu alfabetyzmu zdrowotnego określanego na podstawie umiejętności pacjenta do objaśnienia, na czym polega jego choroba w badaniu przeprowadzonym w grupie osób z migotaniem przedsionków, w którym wyniósł on około 50%. Jest to istotne, ponieważ

poziom świadomości na temat choroby przekłada się na dalszy proces terapeutyczny i dostosowanie do schematu stosowania leków.

Wiedza w zakresie czynników ryzyka, a także postępowania w trakcie wystąpienia objawów jest szczególnie istotna w przypadku pacjentów zagrożonych udarem. Autorzy zwrócili uwagę na szczególnie widoczne w tym zakresie różnice w poziomie edukacji i świadomości między różnymi grupami etnicznymi.

W kontekście profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego nie bez znaczenia wydaje się również zależność między dokonywanymi wyborami żywieniowymi, aktywnością fizyczną a poziomem alfabetyzmu – im wyższy jest ten poziom, tym większy zakres podejmowanych działań prozdrowotnych. Podobnych wniosków dostarczają badania w grupie osób z otyłością. Obserwacje w grupie pacjentów z niewydolnością serca również prowadzą do spójnych wniosków – poziom alfabetyzmu zdrowotnego jest niezależnym czynnikiem determinującym częstość podejmowania i skuteczność zachowań prozdrowotnych (*self-care*). Z tego powodu niekiedy bierze się go pod uwagę podczas oceny i wyboru opcji terapeutycznych [13]. Być może wiąże się to z faktem, że wyższy poziom alfabetyzmu zdrowotnego, przekładający się między innymi na lepsze zrozumienie istotności i sposobów leczenia – zarówno farmakologicznego, jak i za pomocą zmian w stylu życia – przekłada się na zwiększenie poczucia samoskuteczności (*self-efficacy*) i odpowiedzialności za stan własnego zdrowia.

Niski poziom alfabetyzmu zdrowotnego koreluje również dodatnio z większą częstością uzależnienia od tytoniu oraz mniejszą wiedzą na temat szkodliwości palenia. Dodatkowo osoby wykazujące się jego niższym poziomem ponad 3 razy częściej wracają do nałogu po zakończeniu programów wspierających proces rzucania palenia.

Przegląd rekomendowanych strategii i działań poprawiających poziom alfabetyzmu zdrowotnego

Wpływ poziomu alfabetyzmu zdrowotnego na przebieg procesu terapeutycznego i profilaktykę licznych chorób jest dobrze udokumentowany, nie pozostawiając żadnych wątpliwości co do istotności lub wręcz konieczności podejmowania działań służących zwiększaniu kompetencji zdrowotnych społeczeństwa. Kluczowym pytaniem pozostaje, w jaki sposób projektować interwencje i z jakich strategii korzystać, by ich oddziaływanie na pacjenta i jego stan zdrowia było jak najskuteczniejsze, również z perspektywy ekonomicznej. Poniżej zaprezentowano przegląd działań zaprezentowanych w stanowisku AHA wraz z próbą uszeregowania ich pod kątem rodzaju interwencji.

Za jedną z najprostszych, najtańszych, przynoszących jednak znaczącą poprawę pod kątem przestrzegania

zaleceń terapeutycznych (nawet 5-krotną [14]) jest modyfikacja opakowań leków do formy bardziej czytelnej i zrozumiałej dla pacjenta (w cytowanym badaniu zmieniono między innymi zapis dotyczący pory przyjmowania kolejnych dawek – zamiast wskazania, ile razy dziennie (np. 4 × 1 tabl.), rozpisano każdą dawkę na konkretne pory dnia (rano, w południe etc.); dodatkowo zastosowano wskazówki w formie graficznej umieszczone na środku opakowania, a najważniejsze dla pacjenta treści podano pogrubioną i powiększoną czcionką). Podobne rozwiązania w postaci ilustrowanych schematów dawkowania leków oraz wykorzystaniu „pocztówek przypominajek” (*postcard reminders*) wydają się przydatne w grupie pacjentów z niskim poczuciem samoskuteczności w zakresie procesu terapeutycznego, w przypadku politerapii czy przy wyjściowym niskim *compliance*. Innym z zabiegów korzystnie wpływających na *compliance* było wykorzystanie „kart ćwiczeń” (*flashcards*) i filmików z kodem QR zawartych na opakowaniach leku [15].

Ilustrowane materiały wykazały również skuteczność, choć ograniczoną, w grupie pacjentów z niewydolnością serca (przyczyniły się do zmniejszenia częstości hospitalizacji ogółem). W przypadku częstości hospitalizacji związanej bezpośrednio z chorobą czy w przypadku poprawy jakości życia różnice nie były istotne statystycznie [16]. Interwencja koncentrowała się na zwiększaniu świadomości na temat objawów związanych z chorobą możliwych do samokontroli przez pacjentów i zachęcaniu ich między innymi do regularnych pomiarów masy ciała czy obserwacji kostek pod kątem występowania obrzęków. Czynności te przedstawiano graficznie.

Wśród innych technik komunikacyjnych rekomenduje się także „przesiewowe” sprawdzanie stopnia zrozumienia przez pacjenta planu klinicznego i podejmowanych działań terapeutycznych (*screening for comprehension*) zamiast biernego oczekiwani, aż pacjent sam zgłosi niezrozumienie przekazywanych treści.

Innym przykładem skutecznej interwencji, dotyczącym edukacji, było objęcie pacjentów o niskim poziomie alfabetyzmu zdrowotnego specjalnym, zindywidualizowanym programem edukacji zdrowotnej dotyczącym cukrzycy [17]. Przyniosło to istotną statystycznie poprawę w porównaniu z grupą poddaną terapii standardowej. Warto jednak zauważyć, że interwencja ta okazała się skuteczna jedynie w grupie pacjentów o wyjściowo niskim poziomie alfabetyzmu, w grupie o jego wyższym poziomie pacjenci uzyskali wyniki podobne do uczestników z grupy kontrolnej. Kluczowe, głównie pod kątem ekonomicznym, wydaje się więc wypracowanie w przypadku tego rodzaju interwencji sposobu klasyfikacji poziomu alfabetyzmu zdrowotnego, aby z odpowiednią strategią terapeutyczną dotrzeć do właściwej grupy pacjentów. Ukierunkowanie programów edukacyjnych okazało się także istotne w przypadku zwiększania świadomości na temat objawów udaru i postępowania

w przypadku ich wystąpienia. Autorzy jednej z interwencji objęli swoimi działaniami całe rodziny, włączając w program również dzieci [18].

Skuteczność programów edukacyjnych, odpowiednio dostosowanych do potrzeb odbiorców, potwierdzono także w badaniu, w którym interwencja dotyczyła zmniejszenia kaloryczności diety poprzez ograniczenie spożycia napojów słodzonych w grupie osób z otyłością o niskim poziomie alfabetyzmu zdrowotnego. Program zawierał między innymi zajęcia grupowe, metodę *teach-back*² oraz interaktywne wiadomości głosowe (*interactive voice response*). Interwencję w postaci kilkukrotnych rozmów telefonicznych służących zwiększeniu świadomości i wiedzy pacjenta wykorzystano z kolei w badaniu w grupie osób z niewydolnością serca i o niskim poziomie alfabetyzmu zdrowotnego. Pacjenci objęci takimi działaniami rzadziej wymagali hospitalizacji [19]. Podobne wyniki oraz dodatkowo lepszy *compliance* uzyskano w programie edukacyjnym dotyczącym zasad prawidłowej farmakoterapii w migotaniu przedsionków prowadzonym przez pielęgniarki [20]. W przypadku tej choroby (odmiennie od innych prezentowanych wcześniej stanów) autorzy zwrócili uwagę na większe korzyści płynące z ułatwienia dostępu do odpowiedniej opieki zdrowotnej wszystkim pacjentom (bez względu na poziom alfabetyzmu zdrowotnego) zamiast dostosowywania metod terapeutycznych do poziomu świadomości pacjentów. Zgodne są jednak wnioski dotyczące pozytywnej korelacji między stanem wiedzy a **przyległością do terapii** (*compliance*), wyborami żywieniowymi, samodzielnym monitorowaniem zaawansowania choroby, w tym rozpoznawania jej kluczowych objawów.

Autorzy podkreślają także istotność interwencji prowadzonych wielowymiarowo, interdyscyplinarnie przez przedstawicieli różnych profesji medycznych lub ośrodki świadczące różne rodzaje usług w sektorze ochrony zdrowia – od przychodni po apteki. Działania takie mają potencjał utrzymania bardziej długofalowego oddziaływania na pacjenta. Jednym z przykładów takich strategii może być zapewnianie przyrządów do pomiaru ciśnienia w aptekach zachęcające do regularnej kontroli, wizyt lekarskich i przypominających o konieczności regularnego przyjmowania leków, innym – bliska współpraca farmaceuty w procesie edukacji pacjenta w zakresie stosowanej terapii po opuszczeniu przez niego szpitala, wsparta telefonami po wypisaniu (*follow-up*). Działania te przyniosły 60-procentowe obniżenie ryzyka rehospitalizacji w ciągu najbliższych 30 dni [21].

Wspomniano już wcześniej o rozwiązaniach technologicznych, w postaci między innymi aplikacji telefonicznych czy internetowych platform edukacyjnych, których zastosowanie jest dość ograniczone w grupach szczególnie

narażonych na niski poziom alfabetyzmu zdrowotnego – o niskim statusie socjoekonomicznym czy niemających stałego dostępu do internetu i/lub smartfonów. Z tego względu testuje się inne metody docierania do tych populacji, prowadzone na mniejszą skalę, jednak o potwierdzonej skuteczności, bezpośrednio skierowane do określonych odbiorców. Do takich przykładów należą kampanie edukacyjne, w tym „Tailored Approaches to Stroke Health Education” [22], dotyczące rozpoznawania objawów udaru i postępowania po ich wystąpieniu skierowane do mniejszości: populacji afroamerykańskiej – prowadzona w salonach fryzjerskich za pośrednictwem wyedukowanych wcześniej fryzjerów czy populacji hiszpańskojęzycznej za pomocą wykładów i filmów – prowadzona w miejscach kultu religijnego.

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę powszechność zjawiska ograniczonego poziomu alfabetyzmu zdrowotnego przy jednoczesnym dobrym udokumentowaniu istotnej roli, jaką pełni w leczeniu i profilaktyce większości jednostek chorobowych dotyczących układu sercowo-naczyniowego, wydaje się zasadnym promowanie działań, które jako jeden z czynników ryzyka wpływających na pomyślność terapii czy barierę w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych, a tym samym cel interwencji przyjmują właśnie poziom alfabetyzmu zdrowotnego. W tym celu podjęto próbę opracowania uniwersalnych wytycznych opartych na dobrych praktykach (częściowo przedstawionych wyżej) w formie możliwie najbardziej ustandaryzowanej – tak, aby ich wdrożenie było możliwe na poziomie każdego ośrodka medycznego, niezależnie od kraju czy profilu działalności. Dokument ten pn. „AHRQ Universal Precautions Toolkit for Health Literacy” [23] jest dostępny do publicznego użytku. Jak piszą jego współautorzy, publikacja ma za zadanie:

- ułatwić komunikację i zapewnić wszystkim pacjentom możliwość zrozumienia komunikatów medycznych, tak aby zminimalizować ryzyko błędów komunikacyjnych;
- ułatwić orientację w przestrzeni ośrodków medycznych oraz w zakresie zasad organizacji systemu ochrony zdrowia;
- wspierać starania pacjentów dążące do poprawy stanu ich zdrowia.

Ów „Toolkit” składa się z 21 kroków, a autorzy stanowiska AHA zwracają szczególną uwagę na rolę samego lekarza w kreowaniu modelu opieki medycznej dostosowanego do zagadnień związanych alfabetyzmem zdrowotnym. Wśród jego najważniejszych kompetencji i umiejętności w tym zakresie wymieniają: słuchanie, spokojne tempo wypowiedzi, posługiwanie się w kontakcie z pacjentem językiem niemedycznym, stwarzanie możliwości i aktywne zachęcanie do zadawania pytań, wykorzystanie techniki *teach-back*², pomocy graficznych czy modeli.

²Na przykład prośenie pacjentów o wyjaśnienie zaleceń własnymi słowami

21 kroków — zestaw narzędzi służących podnoszeniu poziomu alfabetyzmu zdrowotnego

1. Stwórz zespół — najlepiej interdyscyplinarny, aby wspólnie promować i wypracować jak najlepsze praktyki związane z alfabetyzmem zdrowotnym.
2. Opracuj program poprawy w zakresie alfabetyzmu zdrowotnego — zawrzyj w nim krótko- i długofalowe cele odpowiadające na wyzwania związane z alfabetyzmem zdrowotnym w kontekście chorób układu sercowo-naczyniowego.
3. Zwiększ świadomość — edukuj kadrę medyczną na temat alfabetyzmu zdrowotnego, jego istotności i wyzwań z nim związanych w odniesieniu do chorób układu sercowo-naczyniowego.
4. Komunikuj się w sposób jasny i zrozumiały — używaj prostego języka, unikając żargonu medycznego, dostosuj język w takich materiałach, jak zgoda pacjenta; dostosuj się do języka używanego przez pacjenta; wykorzystuj pomoce graficzne w trakcie tłumaczenia procedury badań czy stadiów zaawansowania choroby.
5. Stosuj metodę *teach-back* [19] — stosując ją, udokumentuj postępy w edukacji pacjenta i stopniu jego zaangażowania między poszczególnymi wizytami.
6. Zapewnij ciągłość opieki nad pacjentem (zapewnij *follow-up*) — zaangażuj pacjenta w proces monitorowania objawów oraz przestrzegania zaleceń terapeutycznych.
7. Zapewnij możliwość telefonicznej komunikacji z pacjentem — ułatw pacjentowi możliwość kontaktu z tobą lub ośrodkiem medycznym.
8. Stosuj metodę „papierowej torby” (*brown bag review*) — zawsze dąż do poznania wszystkich leków, które przyjmuje pacjent, na przykład zachęcając pacjenta do przyniesienia ich na wizytę; zachęcaj pacjenta do notowania (ręcznego lub za pomocą aplikacji) przyjmowania leków, aby monitorować *adherence*; nawiąż współpracę z farmaceutami.
9. Zwróć uwagę na bariery językowe — przeprowadź edukację i ocenę językową z tłumaczem.
10. Bierz pod uwagę różnice w kulturze, zwyczajach czy poglądach religijnych — weź udział w treningu kompetencji kulturowych; bierz pod uwagę fakt, że pochodzenie czy przekonania pacjentów mogą wpływać na ich stosunek do leczenia i samej opieki medycznej.
11. Oceń, dobierz lub opracuj materiały edukacyjne dostosowane do możliwości pacjenta — formularze, wnioski, zgody, broszury dotyczące procedur i zabiegów medycznych.
12. Skutecznie wykorzystuj edukacyjne materiały zdrowotne — opracuj niezbędne zestawy informacji dla pacjenta o poszczególnych jednostkach chorobowych (*clinical order set*) lub zapewnij im zebrane materiały na ten temat.
13. Witaj pacjentów w odpowiedni sposób, zadbaj o właściwe nastawienie i postawę — zapewnij otoczenie, w którym pacjent będzie czuł się zachęcony do zadawania pytań.
14. Zachęcaj do zadawania pytań — aktywnie umożliwiaj zadawanie pytań na temat chorób układu sercowo-naczyniowego w odniesieniu do doświadczenia pacjenta w tym zakresie i dotychczasowych metod terapeutycznych.
15. Stwarzaj plany działania wraz ze swoimi pacjentami — wspólnie wybiercie realistyczne cele (np. przestrzeganie zaleceń dotyczących właściwego dawkowania, zwrócenie uwagi na konkretne czynniki ryzyka, np. palenie papierosów).
16. Pomóż pacjentom zapamiętać, w jaki sposób i o jakich porach przyjmować leki — zapoznaj pacjenta z możliwymi pomocami w tym zakresie, na przykład aplikacjami na telefon lub prowadzeniem dzienniczka, wręcz pudełeczko na leki; bądź przygotowany na możliwe błędy i niepowodzenia.
17. Zadbaj o informacje zwrotne od pacjenta — zbieraj informacje na temat jego doświadczenia z bycia pacjentem, kontaktu z tobą czy otrzymanych świadczeń (np. za pomocą ankiet), słuchaj jego sugestii.
18. Wskaż pacjentowi dostęp do wsparcia niemedycznego — wskaż miejsca lub instytucje funkcjonujące już w społeczności lokalnej (*community-based resources*).
19. Doradź pacjentowi w zakresie „nawigacji” po systemie ochrony zdrowia — wesprzyj pacjenta w kwestiach formalnych związanych z ubezpieczeniem zdrowotnym czy przysługujących mu uprawnieniach.
20. Wskaż pacjentowi materiały, które pomogą mu poprawić zdolności w zakresie alfabetyzmu czy podstawowych umiejętności matematycznych — zwróć uwagę na to, jak poziom alfabetyzmu zdrowotnego wpływa na jakość życia i funkcjonowania pacjenta; zidentyfikuj i wskaż zasoby w społeczności lokalnej.
21. Uproś system skierowań do innych specjalistów — upewnij się, że pacjent rozumie sposób skierowania się do kolejnego specjalisty; gdy konsultujesz innych pacjentów, zapewnij im oraz lekarzowi prowadzącemu wiadomość zwrotną.

Największym wyzwaniem, a zarazem priorytetem pozostaje, by — mając już opracowane strategie, częściowo przedstawione w niniejszym opracowaniu — wypracować skuteczność metody ich implementacji oraz zapewnić im skuteczności działania w realiach placówek opieki medycznej.

Abstract

In July 2018, the American Heart Association (AHA) released a statement on the relevance of health literacy in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. As emphasised by the AHA, actions undertaken with the intention of improving health literacy status will be crucial in achieving the 2020 Impact Goal. They are also essential for designing and implementing prevention campaigns and in coordinating initiatives within the public health sector.

Health literacy is defined as „the degree to which individuals are able to access and process basic health information and services and thereby participate in health-related decisions”. Skills and competencies related to health literacy include also an ability to understand: physician’s recommendations, hospital procedures, plan of treatment and visits, other principles within the healthcare system as well as the content of educational materials.

Thus, a low level of health literacy might be reflected in practice by limited awareness of one’s own health status or applied treatment, resulting from or contributing to ineffective doctor-patient communication as well as to further failure to use drugs as prescribed or delayed response to disease symptoms.

The aim of this article was to introduce Polish recipients to the key elements of the AHA’s statement.

Key words: health literacy, health promotion, health education

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 34–41

Piśmiennictwo

- Magnani JW, Mujahid MS, Aronow HD, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Health literacy and cardiovascular disease: fundamental relevance to primary and secondary prevention: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 138(2): e48–e74, doi: [10.1161/CIR.0000000000000579](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000579), indexed in Pubmed: 29866648.
- Iwanowicz E. „Health literacy” współczesnym wyzwaniem zdrowia publicznego. *Med Pr*. 2009; 60(5): 427–437.
- Kowalska ME, Kalinowski P, Bojakowska U. The concept of health literacy in health promotion. *J Educ Health Sport*. 2017; 7(9): 430–438.
- Olejniczak O. Practical use of health-literacy as a tool for achieving health goals. *J Educ Health Sport*. 2016; 6(2): 238–243, doi: [10.5281/zenodo.46654](https://doi.org/10.5281/zenodo.46654).
- 7th Global Conference on Health Promotion. <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/7gchp/track2/en/> (25.09.2017).
- Kunter M, Greenberg E, Jin Y, Paulsen C. The health literacy of America’s adults: results from the 2003 National Assessment of Adult Literacy (NECS 2006-483). US Department of Education, National Center for Education Statistics, Washington 2006.
- Chari R, Warsh J, Ketterer T, et al. Association between health literacy and child and adolescent obesity. *Patient Educ Couns*. 2014; 94(1): 61–66, doi: [10.1016/j.pec.2013.09.006](https://doi.org/10.1016/j.pec.2013.09.006), indexed in Pubmed: 24120396.
- Williams MV, Baker DW, Parker RM, et al. Relationship of functional health literacy to patients’ knowledge of their chronic disease. A study of patients with hypertension and diabetes. *Arch Intern Med*. 1998; 158(2): 166–172, doi: [10.1001/archinte.158.2.166](https://doi.org/10.1001/archinte.158.2.166), indexed in Pubmed: 9448555.
- Wright-Nunes JA, Luther JM, Ikizler TA, et al. Patient knowledge of blood pressure target is associated with improved blood pressure control in chronic kidney disease. *Patient Educ Couns*. 2012; 88(2): 184–188, doi: [10.1016/j.pec.2012.02.015](https://doi.org/10.1016/j.pec.2012.02.015), indexed in Pubmed: 22459637.
- Ferguson MO, Long JA, Zhu J, et al. Low health literacy predicts misperceptions of diabetes control in patients with persistently elevated A1C. *Diabetes Educ*. 2015; 41(3): 309–319, doi: [10.1177/0145721715572446](https://doi.org/10.1177/0145721715572446), indexed in Pubmed: 25699568.
- Woodard LD, Landrum CR, Amspoker AB, et al. Interaction between functional health literacy, patient activation, and glycemic control. *Patient Prefer Adherence*. 2014; 8: 1019–1024, doi: [10.2147/PPA.S63954](https://doi.org/10.2147/PPA.S63954), indexed in Pubmed: 25092966.
- Fransen MP, Beune EJ, Baim-Lance AM, et al. Diabetes self-management support for patients with low health literacy: perceptions of patients and providers. *J Diabetes*. 2015; 7(3): 418–425, doi: [10.1111/1753-0407.12191](https://doi.org/10.1111/1753-0407.12191), indexed in Pubmed: 25042519.
- Matsuoka S, Tsuchihashi-Makaya M, Kayane T, et al. Health literacy is independently associated with self-care behavior in patients with heart failure. *Patient Educ Couns*. 2016; 99(6): 1026–1032, doi: [10.1016/j.pec.2016.01.003](https://doi.org/10.1016/j.pec.2016.01.003), indexed in Pubmed: 26830514.
- Wolf MS, Davis TC, Curtis LM, et al. A patient-centered prescription drug label to promote appropriate medication use and adherence. *J Gen Intern Med*. 2016; 31(12): 1482–1489, doi: [10.1007/s11606-016-3816-x](https://doi.org/10.1007/s11606-016-3816-x), indexed in Pubmed: 27542666.
- Yeung DL, Alvarez KS, Quinones ME, et al. Low-health literacy flashcards & mobile video reinforcement to improve medication adherence in patients on oral diabetes, heart failure, and hypertension medications. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2017; 57(1): 30–37, doi: [10.1016/j.japh.2016.08.012](https://doi.org/10.1016/j.japh.2016.08.012), indexed in Pubmed: 27816544.
- DeWalt DA, Malone RM, Bryant ME, et al. A heart failure self-management program for patients of all literacy levels: a randomized, controlled trial [ISRCTN11535170]. *BMC Health Serv Res*. 2006; 6: 30, doi: [10.1186/1472-6963-6-30](https://doi.org/10.1186/1472-6963-6-30), indexed in Pubmed: 16533388.
- Rothman RL, DeWalt DA, Malone R, et al. Influence of patient literacy on the effectiveness of a primary care-based diabetes disease mana-

- gement program. JAMA. 2004; 292(14): 1711–1716, doi: [10.1001/jama.292.14.1711](https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1711), indexed in Pubmed: [15479936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15479936/).
18. Skolarus LE, Zimmerman MA, Murphy J, et al. Community-based participatory research: a new approach to engaging community members to rapidly call 911 for stroke. Stroke. 2011; 42(7): 1862–1866, doi: [10.1161/STROKEAHA.110.609495](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.609495), indexed in Pubmed: [21617148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21617148/).
19. DeWalt DA, Schillinger D, Ruo B, et al. Multisite randomized trial of a single-session versus multisession literacy-sensitive self-care intervention for patients with heart failure. Circulation. 2012; 125(23): 2854–2862, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.081745](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.081745), indexed in Pubmed: [22572916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22572916/).
20. Hendriks JML, de Wit R, Crijns HJ, et al. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2012; 33(21): 2692–2699, doi: [10.1093/eurheartj/ehs071](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs071), indexed in Pubmed: [22453654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453654/).
21. Bell SP, Schnipper JL, Goggins K, et al. Pharmacist Intervention for Low Literacy in Cardiovascular Disease (PILL-CVD) Study Group. Effect of pharmacist counseling intervention on health care utilization following hospital discharge: a randomized control trial. J Gen Intern Med. 2016; 31(5): 470–477, doi: [10.1007/s11606-016-3596-3](https://doi.org/10.1007/s11606-016-3596-3), indexed in Pubmed: [26883526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26883526/).
22. Ravenell J, Leighton-Herrmann E, Abel-Bey A, et al. Tailored approaches to stroke health education (TASHE): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2015; 16: 176, doi: [10.1186/s13063-015-0703-4](https://doi.org/10.1186/s13063-015-0703-4), indexed in Pubmed: [25927452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25927452/).
23. Brega AG, Barnard J, Mabachi NM et al. AHRQ Health Literacy Universal Precautions Toolkit, Second Edition. (Prepared by Colorado Health Outcomes Program, University of Colorado Anschutz Medical Campus under Contract No. HHS290200710008, TO#10.) AHRQ Publication No. 15-0023-EF. Agency for Healthcare Research and Quality. Rockville, January 2015.

Health literacy – scientific statement from the American Heart Association (July 10, 2018) with commentary

Alicja Baska¹, Daniel Śliż² 

¹Lifestyle Medicine Academic Circle, ³rd Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

²3rd Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Baska A, Śliż D. Stanowisko *American Heart Association* na temat alfabetyzmu zdrowotnego (*health literacy*) z 10 lipca 2018 roku z komentarzem. *Folia Cardiol.* 2020; 15(1): 34–41. DOI: 10.5603/FC.2020.0006. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

In July 2018, the American Heart Association (AHA) released a statement on the relevance of health literacy in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. As emphasised by the AHA, actions undertaken with the intention of improving health literacy status will be crucial in achieving the 2020 Impact Goal. They are also essential for designing and implementing prevention campaigns and in coordinating initiatives within the public health sector.

Health literacy is defined as “the degree to which individuals are able to access and process basic health information and services and thereby participate in health-related decisions”. Skills and competencies related to health literacy include also an ability to understand physician’s recommendations, hospital procedures, plan of treatment and visits, other principles within the healthcare system as well as the content of educational materials. Thus, a low level of health literacy might be reflected in practice by limited awareness of one’s own health status or applied treatment, resulting from or contributing to ineffective doctor-patient communication as well as to further failure to use drugs as prescribed or delayed response to disease symptoms.

The aim of this article was to introduce Polish recipients to the key elements of the AHA’s statement.

Key words: health literacy, health promotion, health education

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 42–48

Introduction: health literacy

In July 2018, the American Heart Association (AHA) published an official statement on the importance of health literacy in the treatment and prevention of cardiovascular diseases [1]. This article aims to summarise the key conclusions presented.

At the very beginning, it is worth noting that the translation into Polish of the term *health literacy* has not yet been standardised – in the literature it appears, among others, under the term „kompetencje zdrowotne” [“health competencies”], „piśmienność zdrowotna” [“health literateness”], „funkcjonalna wiedza zdrowotna” [“functional health knowledge”] [2], or, the preferred term [3, 4], also

used for the purpose of this article, „alfabetyzm zdrowotny” “health literacy”.

As defined at the beginning of the analysed paper, health literacy specifies the extent to which the individual is able to obtain and interpret basic information about health and health services, and thus participate in decisions concerning his or her health. This definition may be extended to include the “cognitive and social skills which determine the motivation and ability of individuals to gain access to, understand and use information in ways which promote and maintain good health,” as indicated by the World Health Organisation (WHO) [5].

Skills and competencies related to health literacy include also the ability to understand physician’s

Address for correspondence: Alicja Baska MD, SKN Medycyny Stylu Życia przy III Klinice Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie, ul. Bursztynowa 2, 04–749 Warszawa, Poland, e-mail: alicebaska@gmail.com

recommendations, hospital discharge procedures, plan of treatment and visits, other principles within the healthcare system, as well as the content of educational materials. Thus, a low level of health literacy might be reflected in practice by limited awareness of one's own health status or applied treatment, resulting from or contributing to ineffective physician-patient communication as well as to a further failure to use medications as prescribed or a delayed response to symptoms of a disease. The high correlation between low levels of health literacy and significantly lower rates of participation in clinical trials observed in this group of patients is also remarkable.

It is estimated that a level of health literacy enabling fully effective navigation and understanding of the principles of the healthcare system applies only to 12% of adult Americans [6].

The research results confirm that the problem of the low level of health literacy constitutes a threat to the health of an individual as well as a social problem. Its adverse impact on morbidity rates, mortality, risk of rehospitalisation, or increased costs in the healthcare sector has been documented.

The level of health literacy is closely related to the overall level of education and socio-economic status, membership of an ethnic minority, or reaching old age.

From the perspective of developing effective strategies for counteracting the problem, it is significant that a low level of health literacy among parents translates directly into lower health competence in their children. It is also associated with the provision of poorer care in terms of prevention and favours the adoption of unfavourable patterns of health behaviour by their children (e.g. a predisposition to obesity [7]).

As emphasised by the AHA, actions undertaken with the intention of improving health literacy status are crucial for achieving the 2020 Impact Goal¹. They are also essential for designing and implementing prevention campaigns or coordinating initiatives within the public health sector.

Aim of the study

We, the authors of the study, defined the following aims:

- increasing awareness among healthcare system employees of the level of health literacy in society and the scale of this phenomenon in the context of cardiovascular diseases;
- summarising the documented relevance of health literacy in the healthcare system with respect to data on individual cardiovascular diseases, their prevention, risk factors, treatments;
- presenting proven and effective strategies for removing barriers to the prevention and treatment of

cardiovascular diseases resulting from low levels of health literacy;

- emphasising the existing relationship between social determinants of health and the level of health literacy and its consequences — reinforcing inequalities in access to health;
- setting a new direction in research and measures aimed at improving patient care in the context of cardiovascular health and supporting public health initiatives by introducing actions on health literacy.

Identification of major barriers

Before discussing possible solutions and strategies to improve the level of health literacy and how to address the groups which are most at risk, the AHA authors thought it would be useful to identify the specific objectives of the planned interventions and to identify the obstacles that prevent patients with low levels of health literacy from contacting and accessing appropriate healthcare.

The authors of the statement stress firstly the challenges related to the mere availability of adequate health services. In the United States, this group of barriers identifies, inter alia, the need to complete applications for health insurance benefits — documents that use sophisticated language and require more than basic general knowledge.

Another obstacle are various types of 'health-related' materials, including educational leaflets — their language is often not appropriate to the abilities and educational level of the recipient, and contains medical and scientific nomenclature. The same applies to documents intended to provide a patient with an insight into the therapeutic process, including his or her participation in the choice of treatment, such as consent forms for medical procedures. In practice, these materials are very rarely fully comprehensible to a patient. Internet sources of medical and pseudo-medical knowledge, to which some patients resort in search of accessible communication, are also noteworthy. It is worth mentioning that individuals representing the group with the lowest level of health literacy may not have permanent access to information obtained from a reliable source or may have difficulties in assessing the reliability of the content and in differentiating it from sources that constitute a risk to health.

Another group of obstacles results from inappropriate ways of communicating with a physician and other health professionals. As indicated in the research cited in the statement, medical terminology used by physicians to communicate is a challenge, even for highly educated patients. An additional problem seems to be the attitude of patients with low levels of health literacy themselves — often not signalling the lack of understanding of the message, not searching for information regarding the ailment that affects them. Activities related to healthcare,

¹Improving the cardiovascular health of Americans by 20% by 2020

such as proper dosage of medicines or reading enclosed leaflets, require skills that go beyond the very spectrum of health literacy. It is important to remember, *inter alia*, about basic skills in mathematics, verbal and written communication, and reading comprehension. Individuals from groups with the lowest level of health literacy may also show deficiencies in the above-mentioned areas, which should also be included when selecting actions aimed at improving health literacy.

The authors of the statement also stressed language and cultural barriers, especially important in communities with a high percentage of national or ethnic minorities, refugees or immigrants. These populations are particularly vulnerable to obstacles related to inappropriate communication or lack of access to medical services as a consequence of failure to understand how the healthcare system, procedures and documents function.

Summary of most important links between level of health literacy and cardiovascular diseases and their prevention

Many studies confirm the key role of health literacy – both in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases – and emphasise its impact on the effectiveness of the therapeutic process. This study is based on an analysis of all available publications in this area, in which the group of respondents comprised over 150 individuals, published between January 2004 and November 2016 (approx. 35 studies).

The first observation, consistent for several publications, is the incorrect self-assessment of health status or disease severity resulting from the low level of health literacy. One example may be a study involving patients with hypertension. In self-measurement of blood pressure (AH, arterial hypertension), a significant number were unable to interpret the results correctly, given that a result of 160/100 mm Hg is correct [8]. This is disturbing since knowledge of therapeutic goals in the treatment of AH (in this case specific blood pressure values) directly translates into better self-control of the disease [9]. In another quoted study, individuals with lower level health literacy had a 1.8–2.7 times higher risk of not reaching the arterial blood pressure values specified in the guidelines. Similar dependencies have been observed for diabetes mellitus. Lack of sufficient knowledge about the disease resulted in an as much as four times greater belief among patients that they were in proper control of the disease (despite abnormal values of glycated haemoglobin) compared to the self-assessment of patients with higher levels of health literacy [10]. On the other hand, especially in view of the increasing availability of telemedicine solutions, a lower frequency and degree of use of the electronic portal for

diabetes mellitus patients by individuals with a lower level of health literacy has been observed [11, 12].

The level of health literacy also influences how medications are taken or compliance with other types of therapies. There are some examples of unintentionally incorrect administration of medications due, *inter alia*, to misunderstanding the dosage or route of administration recommendations, and the relationship between the implementation of instructions related to changing dietary habits in diabetes mellitus and the level of knowledge about the disease.

However, for cardiovascular incidents in groups of patients with lower levels of health literacy, an increased percentage of rehospitalisation has been observed, and for cardiac and heart failure – higher (even doubled) overall mortality. It is estimated that in the group of patients with this disease, a limited level of health literacy applies to as much as 40%. This result is similar to the level of health literacy determined on the basis of a patient's ability to explain what his or her disease is in a study conducted in a group of individuals with atrial fibrillation, in which it amounted to approximately 50%. This is important because the level of awareness of the disease translates into further therapeutic process and adaptation to the medication administration scheme.

Knowledge concerning risk factors as well as the management of symptoms is particularly important for patients at risk of stroke. The authors noted especially stark differences in levels of education and awareness between different ethnic groups.

In the context of the prevention of cardiovascular diseases, the relationship between dietary choices, physical activity and the level of literacy also seems to be important – the higher this level is, the greater the range of self-care activities undertaken. Similar conclusions are drawn from research conducted in individuals with obesity. Observations in the group of patients with cardiac and heart failure also lead to consistent conclusions – the level of health literacy is an independent factor determining the frequency and effectiveness of self-care behaviours. For this reason, it is sometimes considered when assessing and selecting therapeutic options [13]. This may be related to the fact that a higher level of health literacy, which translates, *inter alia*, into improved understanding of the relevance and methods of treatment – both pharmacological and lifestyle changes – results in an increased sense of *self-efficacy* and responsibility for one's health status.

A low level of health literacy also positively correlates with higher tobacco dependence and reduced knowledge about the harmful effects of smoking. Furthermore, individuals showing lower knowledge levels are more than three times as likely to fall back into their habit following the completion of smoking cessation programmes.

Review of recommended strategies and actions to improve health literacy

The influence of the level of health literacy on the course of the therapeutic process and prevention of numerous diseases is well documented, leaving no doubt as to the relevance and even necessity of actions aimed at increasing health competence. The conundrum is how to plan interventions and what strategies to use to make their impact on patients and their health as effective as possible, including from an economic perspective. Below is an overview of the activities presented in the AHA statement, along with an attempt to rank them according to the type of intervention.

One of the simplest and cheapest methods, yet one that brings significant improvements in terms of compliance with therapeutic recommendations (by as much as five times [14]) is the modification of medication packages to a form that is more legible and understandable for a patient (in the study quoted above, *inter alia*, the inscription concerning the times of taking successive doses was changed. Instead of indicating how many times a day (e.g. 4×1 tabl.), each dose was assigned to a specific time of day (morning, noon and so on). In addition, graphical instructions were applied in the middle of the package, and the content, (most important for a patient) was given in bold and enlarged font. Similar solutions in the form of illustrated medication dosage schemes and the use of 'postcard reminders' seem to be useful in the group of patients with low self-efficacy in the therapeutic process, in the event of combination therapy or with initial low compliance. Another method of procedures beneficial for *compliance* was the use of 'flashcards' and QR code videos provided for on the medication packages [15].

Illustrated materials also proved effective, although only to a limited extent, in patients with cardiac and heart failure (they contributed to a reduction in total hospitalisation rates). As far as the frequency of hospitalisations directly related to the disease or improved quality of life is concerned, the differences were not statistically significant [16]. The intervention focused on raising awareness of the symptoms associated with the disease that may be self-controlled by patients and encouraging them, *inter alia*, to regularly monitor their weight or observe their ankles for oedema. These activities were presented in a graphic form.

Among other communication techniques, it is also recommended to 'screen for comprehension' instead of passively expecting a patient to report a failure of understanding.

Another example of effective intervention concerning education, was the special, individualised diabetes mellitus health education programme for patients with low levels of health literacy [17]. This resulted in a statistically significant improvement compared to the standard therapy group. It is worth noting, however, that this intervention proved to be effective only in the group of patients with an

initially low literacy level; in the group with a higher literacy level, patients obtained results similar to those of the control group. Therefore, it seems crucial, mainly in economic terms, to develop for this type of intervention a way of classifying the level of health literacy in order to address a particular group of patients using an appropriate therapeutic strategy. Targeting educational programmes has also proven relevant in raising awareness of stroke symptoms and their management. The authors of one of the interventions involved whole families, including children, in the programme [18].

The effectiveness of educational programmes, properly selected to meet the needs of the recipients, was also confirmed by a study in which the intervention concerned reducing calories by limiting the consumption of sweetened drinks in the group of individuals with obesity with a low level of health literacy. The programme comprised, *inter alia*, group classes, the teach-back² method as well as interactive voice responses. Intervention in the form of repeated telephone conversations to increase a patient's awareness and knowledge was used for the study in the group of individuals with cardiac and heart failure and with low levels of health literacy. Patients involved in such activities were less likely to require hospitalisation [19]. Similar results and additionally better compliance were obtained in the educational programme conducted by nurses, concerning the principles of proper pharmacotherapy in atrial fibrillation [20]. For this disease (in contrast to other previously presented statements), the authors stressed the greater benefits of facilitating access to adequate healthcare for all patients (regardless of the level of health literacy) instead of adjusting therapeutic methods to the level of patients' awareness.

However, conclusions regarding a positive correlation between the state of knowledge and **treatment compliance**, dietary choices, and self-monitoring of disease progression, including recognition of its key symptoms, are consistent.

The authors also stress the importance of interventions conducted multidimensionally, in a cross-disciplinary manner by representatives of various medical professions or centres providing various types of services in the healthcare sector — from outpatient clinics to pharmacies. Such measures have the potential to exert a longer-term impact on a patient. One example of such a strategy could be the availability of pressure meters in pharmacies to encourage regular check-ups, and reminding patients to take medications on a regular basis — another option could be the close cooperation of the pharmacist in the process of educating a patient about the treatment administered after he or she leaves hospital, supported by telephone follow-up after the

²For instance, asking patients to explain the recommendations in their own words

discharge. These actions resulted in a 60% reduced risk of rehospitalisation within 30 days [21].

Technological solutions, in the form of phone apps or Internet educational platforms, whose use is quite limited in groups particularly at risk of low levels of health literacy – with low socio-economic status or without permanent access to the Internet and/or smartphones are also of significance. Therefore, other methods of reaching these communities are being tested, on a smaller scale but with proven effectiveness, directly aimed at specific recipients. Such examples include educational campaigns, such as ‘Tailored Approaches to Stroke Health Education’ [22], concerning the recognition of stroke symptoms and their management, addressed to minorities e.g. the African-American population conducted in hairdressing salons via previously educated hairdressers, and Spanish-speakers through lectures and films held in venues of religious gatherings.

Summary

Considering the prevalence of the phenomenon of limited health literacy with simultaneous good documentation of its important role in the treatment and prevention of most cardiovascular diseases, it seems reasonable to promote actions which take the level of health literacy as one of the risk factors influencing the success of the therapy or a barrier in complying with therapeutic recommendations, and thus the aim of the intervention. To this end, an attempt has been made to develop universal guidelines based on good practice (partly presented above) in the most standardised form possible – so that they can be implemented at the level of each medical centre, regardless of the country or activity profile. This document, entitled ‘AHRQ Universal Precautions Toolkit for Health Literacy’ [23], is available for public use. As its co-authors write, the purpose of the publication is:

- to facilitate communication and ensure that all patients are able to understand medical information, so as to minimise the risk of communication errors;
- to facilitate orientation in healthcare facilities;
- to support patients’ efforts aimed at improving their health.

This ‘Toolkit’ consists of 21 steps, and the authors of the AHA scientific statement particularly emphasise the role of the physician himself or herself in creating a model of healthcare tailored to issues related to health literacy. Its most important competencies and skills in this area include: listening, slow and calm speech, using non-medical language in contact with a patient, creating opportunities and actively encouraging the asking of questions using the *teach-back* technique [19], graphical aids or models.

21 steps — a set of tools to improve health literacy

1. Build a team — preferably interdisciplinary — to jointly promote and develop best practices related to health literacy.
2. Develop a programme to improve health literacy — include short- and long-term objectives to address the challenges of health literacy in the context of cardiovascular diseases.
3. Raise awareness — educate health professionals on health literacy, its relevance and challenges in relation to cardiovascular diseases.
4. Communicate clearly and understandably — use simple language, avoid medical jargon; tailor language in materials such as patient consent; adapt to language used by a patient; use graphical aids when translating examination procedures or stages of the disease.
5. Use the *teach-back* method [19] — applying it, document the progress in a patient’s education and the degree of their involvement between individual visits.
6. Ensure continuity of patient care (provide follow-up) — involve a patient in the process of monitoring symptoms and comply with therapeutic recommendations.
7. Make it possible to speak to a patient by phone — make it easier for a patient to contact you or the medical centre.
8. Use the ‘brown bag review’ approach — always seek to know all the medications a patient is taking, for example by encouraging a patient to bring them to the appointment; encourage patients to record (either manually or by means of an application) the medications he or she is taking to monitor *adherence*; establish a partnership with pharmacists.
9. Note the language barriers — provide education and language assessment together with a translator.
10. Consider differences in culture, customs or religious beliefs — attend cultural competence training; take into account the fact that patients’ backgrounds or beliefs may affect their attitude towards treatment and medical care itself.
11. Evaluate, select or develop educational materials tailored to a patient’s abilities — forms, applications, consents, brochures on medical procedures and treatments.
12. Make effective use of health education materials — develop the necessary *clinical order* sets or provide them with the collected resources on the subject.
13. Greet patients in the appropriate way, ensure the right attitude and approach — create an environment in which patients feel comfortable asking questions.
14. Encourage questions — make it possible for a patient to ask questions regarding cardiovascular diseases

with respect to their experience in this area and existing therapeutic methods.

15. Develop action plans with your patients — choose realistic objectives together (e.g. following the recommendations concerning the right dosage, paying attention to specific risk factors such as smoking).
16. Help patients remember how and at what times to take their medication — familiarise a patient with aids such as phone apps or diary keeping, even a medicine box; be prepared for mistakes and failures.
17. Make sure you get feedback from a patient — collect information about his or her experience of being a patient, of contacting you, or of received benefits (e.g. through questionnaires); listen to his or her suggestions.
18. Indicate to a patient where he or she can access non-medical support — specify facilities or institutions already operating in the local community (*community-based resources*).
19. Advise a patient on 'navigating' through the healthcare system — support a patient on formal issues related to health insurance or his or her rights.
20. Provide a patient with materials that would help him or her to improve their literacy or basic mathematical skills — pay attention to how the level of health literacy affects a patient's quality of life and functioning; identify and point to community-based resources.
21. Simplify referrals to other professionals — make sure a patient understands the way he or she is referred to another specialist; when you consult other patients, give feedback to both a patient and an attending physician.

With the strategies already developed and partly presented in this paper, the greatest challenge and priority is to establish effectiveness of methods of their implementation and to ensure their efficiency in real-world medical facilities.

References

1. Magnani JW, Mujahid MS, Aronow HD, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Health literacy and cardiovascular disease: fundamental relevance to primary and secondary prevention: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 138(2): e48–e74, doi: [10.1161/CIR.0000000000000579](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000579), indexed in Pubmed: [29866648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29866648/).
2. Iwanowicz E. „Health literacy” współczesnym wyzwaniem zdrowia publicznego. *Med Pr*. 2009; 60(5): 427–437.
3. Kowalska ME, Kalinowski P, Bojakowska U. The concept of health literacy in health promotion. *J Educ Health Sport*. 2017; 7(9): 430–438.
4. Olejniczak O. Practical use of health-literacy as a tool for achieving health goals. *J Educ Health Sport*. 2016; 6(2): 238–243, doi: [10.5281/zenodo.46654](https://doi.org/10.5281/zenodo.46654).
5. 7th Global Conference on Health Promotion. <http://www.who.int/health-promotion/conferences/7gchp/track2/en/> (25.09.2017).
6. Kunter M, Greenberg E, Jin Y, Paulsen C. The health literacy of America's adults: results from the 2003 National Assessment of Adult Literacy (NECS 2006-483). US Department of Education, National Center for Education Statistics, Washington 2006.
7. Chari R, Warsh J, Ketterer T, et al. Association between health literacy and child and adolescent obesity. *Patient Educ Couns*. 2014; 94(1): 61–66, doi: [10.1016/j.pec.2013.09.006](https://doi.org/10.1016/j.pec.2013.09.006), indexed in Pubmed: [24120396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120396/).
8. Williams MV, Baker DW, Parker RM, et al. Relationship of functional health literacy to patients' knowledge of their chronic disease. A study of patients with hypertension and diabetes. *Arch Intern Med*. 1998; 158(2): 166–172, doi: [10.1001/archinte.158.2.166](https://doi.org/10.1001/archinte.158.2.166), indexed in Pubmed: [9448555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9448555/).
9. Wright-Nunes JA, Luther JM, Ikizler TA, et al. Patient knowledge of blood pressure target is associated with improved blood pressure control in chronic kidney disease. *Patient Educ Couns*. 2012; 88(2): 184–188, doi: [10.1016/j.pec.2012.02.015](https://doi.org/10.1016/j.pec.2012.02.015), indexed in Pubmed: [22459637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22459637/).
10. Ferguson MO, Long JA, Zhu J, et al. Low health literacy predicts misperceptions of diabetes control in patients with persistently elevated A1C. *Diabetes Educ*. 2015; 41(3): 309–319, doi: [10.1177/0145721715572446](https://doi.org/10.1177/0145721715572446), indexed in Pubmed: [25699568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25699568/).
11. Woodard LD, Landrum CR, Amspoker AB, et al. Interaction between functional health literacy, patient activation, and glycemic control. *Patient Prefer Adherence*. 2014; 8: 1019–1024, doi: [10.2147/PPA.S63954](https://doi.org/10.2147/PPA.S63954), indexed in Pubmed: [25092966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25092966/).
12. Franssen MP, Beune EJ, Baim-Lance AM, et al. Diabetes self-management support for patients with low health literacy: perceptions of patients and providers. *J Diabetes*. 2015; 7(3): 418–425, doi: [10.1111/1753-0407.12191](https://doi.org/10.1111/1753-0407.12191), indexed in Pubmed: [25042519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25042519/).
13. Matsuoka S, Tsuchihashi-Makaya M, Kayane T, et al. Health literacy is independently associated with self-care behavior in patients with heart failure. *Patient Educ Couns*. 2016; 99(6): 1026–1032, doi: [10.1016/j.pec.2016.01.003](https://doi.org/10.1016/j.pec.2016.01.003), indexed in Pubmed: [26830514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26830514/).
14. Wolf MS, Davis TC, Curtis LM, et al. A patient-centered prescription drug label to promote appropriate medication use and adherence. *J Gen Intern Med*. 2016; 31(12): 1482–1489, doi: [10.1007/s11606-016-3816-x](https://doi.org/10.1007/s11606-016-3816-x), indexed in Pubmed: [27542666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542666/).
15. Yeung DL, Alvarez KS, Quinones ME, et al. Low-health literacy flashcards & mobile video reinforcement to improve medication adherence in patients on oral diabetes, heart failure, and hypertension medications. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2017; 57(1): 30–37, doi: [10.1016/j.japh.2016.08.012](https://doi.org/10.1016/j.japh.2016.08.012), indexed in Pubmed: [27816544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816544/).
16. DeWalt DA, Malone RM, Bryant ME, et al. A heart failure self-management program for patients of all literacy levels: a randomized, controlled trial [ISRCTN11535170]. *BMC Health Serv Res*. 2006; 6: 30, doi: [10.1186/1472-6963-6-30](https://doi.org/10.1186/1472-6963-6-30), indexed in Pubmed: [16533388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16533388/).
17. Rothman RL, DeWalt DA, Malone R, et al. Influence of patient literacy on the effectiveness of a primary care-based diabetes disease management program. *JAMA*. 2004; 292(14): 1711–1716, doi: [10.1001/jama.292.14.1711](https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1711), indexed in Pubmed: [15479936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15479936/).
18. Skolarus LE, Zimmerman MA, Murphy J, et al. Community-based participatory research: a new approach to engaging community members to rapidly call 911 for stroke. *Stroke*. 2011; 42(7): 1862–1866, doi: [10.1161/STROKEAHA.110.609495](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.609495), indexed in Pubmed: [21617148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21617148/).
19. DeWalt DA, Schillinger D, Ruo B, et al. Multisite randomized trial of a single-session versus multisession literacy-sensitive self-care

- intervention for patients with heart failure. *Circulation*. 2012; 125(23): 2854–2862, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.081745](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.081745), indexed in Pubmed: [22572916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22572916/).
20. Hendriks JML, de Wit R, Crijns HJ, et al. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012; 33(21): 2692–2699, doi: [10.1093/eurheartj/ehs071](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs071), indexed in Pubmed: [22453654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453654/).
21. Bell SP, Schnipper JL, Goggins K, et al. Pharmacist Intervention for Low Literacy in Cardiovascular Disease (PILL-CVD) Study Group. Effect of pharmacist counseling intervention on health care utilization following hospital discharge: a randomized control trial. *J Gen Intern Med*. 2016; 31(5): 470–477, doi: [10.1007/s11606-016-3596-3](https://doi.org/10.1007/s11606-016-3596-3), indexed in Pubmed: [26883526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26883526/).
22. Ravenell J, Leighton-Herrmann E, Abel-Bey A, et al. Tailored approaches to stroke health education (TASHE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015; 16: 176, doi: [10.1186/s13063-015-0703-4](https://doi.org/10.1186/s13063-015-0703-4), indexed in Pubmed: [25927452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25927452/).
23. Brega AG, Barnard J, Mabachi NM et al. AHRQ Health Literacy Universal Precautions Toolkit, Second Edition. (Prepared by Colorado Health Outcomes Program, University of Colorado Anschutz Medical Campus under Contract No. HHSA290200710008, TO#10.) AHRQ Publication No. 15-0023-EF. Agency for Healthcare Research and Quality. Rockville, January 2015.

Nowoczesna terapia ostrych zespołów wieńcowych oparta na prasugrelu – dostępna dla polskiego pacjenta

Modern therapy of acute coronary syndromes based on prasugrel
— available to Polish patients

Beata Wożakowska-Kapłon 

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Chorzy z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawani pierwotnej angioplastyce powinni otrzymywać podwójną terapię przeciwplatekową kwasem acetylosalicylowym w skojarzeniu z inhibitorem P2Y₁₂. Preferowanymi inhibitorami P2Y₁₂ są prasugrel i tikagrelor. Leki te umożliwiają osiągnięcie szybszego, większego i bardziej stałego stopnia zahamowania receptorów płytkowych P2Y₁₂ i prowadzą do lepszych wyników klinicznych niż zastosowanie kłopidogrelu. Prasugrel jest przeciwwskazany u pacjentów z wywiadem przebytego udaru/przemijającego ataku niedokrwiennego i ogólnie nie rekomendowany u chorych powyżej 75. roku życia oraz u chorych z małą masą ciała (< 60 kg), jako że w tych grupach chorych nie wykazano przewagi prasugrelu nad kłopidogrelem. Jeśli jednak po przeprowadzonej analizie korzyści i ryzyka zapadnie decyzja o zastosowaniu prasugrelu u chorych starszych niż 75 lat bądź lżejszych niż 60 kg, to dawka podtrzymująca powinna być zmniejszona do 5 mg/dobę.

Tikagrelor może wywoływać przejściowe napady duszności, co niekiedy stanowi przyczynę odstawienia leku. Ani prasugrel, ani tikagrelor nie powinno się stosować u chorych po krwawieniu do ośrodkowego układu nerwowego stosujących doustną antykoagulację oraz u chorych z umiarkowaną bądź ciężką dysfunkcją wątroby. Jeśli żaden z tych leków nie jest dostępny dla pacjenta bądź są przeciwwskazane, to kłopidogrel powinien być zastosowany w ich miejsce. Ze względu na ograniczenia ekonomiczne w wielu przypadkach polscy pacjenci byli dotąd pozbawieni możliwości nowoczesnej strategii leczenia silnymi inhibitorami P2Y₁₂, ale pojawił się na rynku preparat generyczny prasugrelu.

Słowa kluczowe: ostre zespoły wieńcowe, leki przeciwplatekowe, prasugrel

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 49–55

Wstęp

Corocznie około 160 tys. osób w Polsce zapada na ostre zespoły wieńcowe (ACS, *acute coronary syndrome*), spośród których u około 41% rozpoznaje się niestabilną chorobę wieńcową (UA, *unstable angina*), u około 28% zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevated myocardial infarction*), a u 31% zawał serca z uniesieniem

odcinka ST (STEMI, *ST-elevated myocardial infarction*) [1]. Przeszkorną interwencję wieńcową (PCI, *percutaneous coronary angioplasty*) przeprowadza się u 59% chorych z rozpoznaniem zawału serca (MI, *myocardial infarction*) i chociaż dzięki wdrożeniu nowoczesnych metod leczenia udało się zmniejszyć śmiertelność szpitalną do mniej niż 10%, to wysoka pozostaje śmiertelność w okresie 1 roku po wypisaniu ze szpitala u pacjentów hospitalizowanych

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

z powodu MI. W zależności od sposobu terapii i miejsca hospitalizacji, a także wieku pacjentów zawiera się ona w granicach 6,5–24% [2]. Podstawową metodą farmakoterapii ACS jest podwójna terapia przeciwplatetkowa (DAPT, *dual-antiplatelet therapy*), tj. skojarzenie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) z inhibitorem receptora płytkowego P2Y₁₂. Dowody naukowe przemawiają za tym, że DAPT obniża ryzyko wystąpienia zakrzepicy w stencie w zakresie szerokiego spektrum – od zdarzeń ostrych do bardzo późnych – oraz zmniejsza częstość występowania spontanicznego MI [3]. Ryzyko krwawienia u pacjentów stosujących DAPT wykazuje proporcjonalny związek z czasem jej trwania zarówno w ciągu 1 roku, jak i w przypadku terapii trwającej dłużej niż 1 rok, dlatego zasadne jest zindywidualizowane podejście oparte na ocenie ryzyka niedokrwienia w porównaniu z ryzykiem krwawienia [4].

Rodzaje inhibitorów receptorów płytkowych P2Y₁₂

Obecnie w doustnej terapii skojarzonej z ASA stosuje się trzy leki z grupy inhibitorów receptorów płytkowych P2Y₁₂: kłopidogrel, prasugrel i tikagrelor. Kłopidogrel, choć jest najczęściej stosowanym inhibitorem receptorów płytkowych P2Y₁₂ w leczeniu ACS w Polsce, to według obowiązujących wytycznych u chorych z ACS leczonych PCI bądź u chorych ze STEMI stanowi alternatywę dla prasugrelu bądź tikagreloru jedynie wtedy, gdy te ostatnie są niedostępne bądź pozostają przeciwwskazane. Kłopidogrel cechuje znaczna zmienność odpowiedzi farmakodynamicznej zależna od kilku czynników, również od polimorfizmów genetycznych. Kłopidogrel w randomizowanych badaniach klinicznych u chorych z ACS poddawanych PCI okazał się mniej skuteczny zarówno od prasugrelu (badanie TRITON-TIMI 38 [*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction*]), jak i od tikagreloru (badanie PLATO [*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*]) [5, 6].

Rodzaj terapii i czas stosowania DAPT u chorych z zespołami wieńcowymi zależy od sytuacji klinicznej (ostry bądź przewlekły zespół wieńcowy), strategii leczenia (zabiegowa bądź zachowawcza) oraz ryzyka krwawienia (wysokie bądź niskie ryzyko krwawienia). Te elementy determinują wybór leku przeciwplatetkowego i okres podawania DAPT. Jeśli zachodzi konieczność zastosowania terapii przeciwkrzepliwnej, to dodatkowo modyfikuje ona sposób leczenia przeciwplatetkowego.

W porównaniu z kłopidogrelem prasugrel umożliwia osiągnięcie szybszego, większego i bardziej stałego stopnia zahamowania receptorów płytkowych P2Y₁₂. W badaniu TRITON-TIMI 38 u pacjentów ze STEMI bądź z ACS w przypadku których uznano, że anatomia tętnic wieńcowych jest odpowiednia do wykonania PCI, złożony punkt końcowy (zgon

z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI niezakończony zgonem lub udar mózgu) wystąpił rzadziej o 18% ($p = 0,002$) u osób leczonych prasugrelem niż u chorych stosujących kłopidogrel. Tych wyraźnych korzyści klinicznych nie stwierdzono jednak u osób w wieku 75 lat i starszych ani u chorych z małą masą ciała (< 60 kg). Jednocześnie zaobserwowano znamienne większą liczbę krwawień u chorych w grupie leczonej prasugrelem w porównaniu z grupą leczoną kłopidogrelem. Prasugrelu, w ramach badania TRITON-TIMI 38, nie przebadano u pacjentów z ACS leczonych zachowawczo. Wyniki badania TRITON-TIMI 38 upoważniają do stosowania prasugrelu u chorych po koronarografii, jeśli występują u nich wskazania do wykonania PCI. Leczenie wstępne jest dopuszczalne jedynie u pacjentów ze STEMI poddawanych interwencji pierwotnej.

Tikagrelor jest bezpośrednim, doustnym, odwracalnym inhibitorem receptorów płytkowych P2Y₁₂, a jego okres półtrwania w osoczu wynosi około 12 h, co implikuje jedno podanie 2 razy/dobę. W badaniu PLATO wykazano, że tikagrelor był skuteczniejszy niż kłopidogrel u pacjentów z ACS, którzy niezależnie od ostatecznej strategii revascularizacji (tj. planowe lub nieplanowe postępowanie inwazyjne), byli wstępnie leczeni kłopidogrelem przy przyjęciu do szpitala.

Terapia inhibitorem receptorów płytkowych P2Y₁₂ u chorych z ACS

Chorzy ze STEMI

Dane na temat tego, kiedy należy rozpoczynać podawanie inhibitora receptorów płytkowych P2Y₁₂ u pacjentów ze STEMI, są ograniczone, jednak uznaje się, że jak najwcześniejsze podanie leku może być zasadne w celu uzyskania wczesnej skuteczności leczenia, natomiast w przypadkach, w których rozpoznanie STEMI nie jest pewne, należy rozważyć opóźnienie podania inhibitora receptorów płytkowych P2Y₁₂ do momentu poznania anatomii zmian w tętnicach wieńcowych [7]. W okresie okołozabiegowym (przed lub najpóźniej w momencie PCI) i pozabiegowym u pacjentów poddawanych pierwotnej PCI preferowanymi inhibitorami receptorów płytkowych P2Y₁₂ są prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 mg 1 $\times$ /d. doustnie [*p.o.*, *per os*].) oraz tikagrelor (dawka nasycająca 180 mg, dawka podtrzymująca 90 mg 2 $\times$ /d. *p.o.*). Leki te charakteryzują się szybszym początkiem działania, większą siłą działania oraz lepszymi klinicznymi wynikami leczenia niż kłopidogrel [7]. Podanie silnego inhibitora receptorów płytkowych P2Y₁₂ (prasugrelu lub tikagreloru), a kłopidogrelu jedynie wtedy, gdy prasugrel lub tikagrelor są niedostępne lub pozostają przeciwwskazane, ma I klasę zaleceń z najwyższym (A) poziomem wiarygodności danych. Leczenie prasugrelem bądź tikagrelem w skojarzeniu z ASA powinno być prowadzone przez 12 miesięcy, chyba że występują przeciwwskazania,

takie jak nadmierne ryzyko krwawienia. Dawki inhibitorów receptorów płytkowych P2Y₁₂ u pacjentów poddawanych pierwotnej PCI lub niepoddawanych leczeniu reperfuzyjnemu to w przypadku prasugrelu dawka nasycająca 60 mg p.o., a następnie dawka podtrzymująca 10 mg/dobę. U pacjentów z masą ciała nieprzekraczającą 60 kg zaleca się dawkę podtrzymującą 5 mg/dobę. Prasugrel jest przeciwwskazany u pacjentów po wcześniejszym udarze mózgu. U pacjentów w wieku co najmniej 75 lat prasugrelu zasadniczo się nie zaleca, ale jeżeli takie leczenie zostanie uznane za niezbędne, to należy stosować dawkę podtrzymującą 5 mg/dobę. Dawka nasycająca w przypadku tikagreloru to 180 mg p.o., a następnie dawka podtrzymująca 90 mg 2 razy/dobę. Kłopidogrel podaje się w dawce nasycającej 600 mg p.o., a następnie w dawce podtrzymującej 75 mg/dobę.

Chorzy z NSTEMI

U pacjentów z NSTEMI zaleca się DAPT obejmujące ASA oraz silny inhibitor receptorów płytkowych P2Y₁₂ (prasugrel lub tikagrelor). Kłopidogrel powinno się stosować tylko wtedy, gdy prasugrel lub tikagrelor są niedostępne lub pozostają przeciwwskazane bądź u pacjentów wymagających doustnego leczenia przeciwkrzepliowego (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych B). Rozpoczęcie leczenia inhibitorem receptorów płytkowych P2Y₁₂ ustalono w wytycznych na podstawie przedziałów czasowych, w których dany lek oceniano w badaniach rejestracyjnych, tj. rozpoczęcie terapii tak szybko, jak to możliwe i bezpieczne w przypadku tikagreloru i kłopidogrelu lub po ustaleniu wskazań do wykonania PCI na podstawie anatomii tętnic wieńcowych w przypadku prasugrelu. Prasugrel podaje się w dawce nasycającej 60 mg, następnie 10 mg/dobę w połączeniu z ASA. U pacjentów z masą ciała mniejszą niż 60 kg zaleca się dawkę podtrzymującą 5 mg. U pacjentów w wieku ponad 75 lat zasadniczo nie zaleca się prasugrelu, ale jeżeli uzna się to za konieczne, to powinno się stosować dawkę 5 mg. Inhibitor receptorów płytkowych P2Y₁₂ zaleca się w połączeniu z ASA przez 12 miesięcy, chyba że występują przeciwwskazania, takie jak nadmierne ryzyko krwawienia [4, 7–9].

Przezkórna interwencja wieńcowa w przewlekłych zespołach wieńcowych

U pacjentów poddawanych planowej PCI wskazane są ASA i kłopidogrel, natomiast stosowanie prasugrelu lub tikagreloru można rozważać tylko u wybranych pacjentów w określonych sytuacjach związanych z wysokim ryzykiem planowego stentowania (np. złożone zabiegi PCI, takie jak stentowanie pnia lewej tętnicy wieńcowej oraz zabiegi w leczeniu przewlekłego zamknięcia tętnicy wieńcowej) lub u pacjentów z wywiadami zakrzepicy w stencie podczas leczenia kłopidogrelem (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności danych C) [9].

Porównanie prasugrelu z tikagrelorem

Nie ma zbyt wielu danych z randomizowanych badań klinicznych odnoszących się do porównania tikagreloru z prasugrelem u pacjentów z ACS, ale w opublikowanym randomizowanym badaniu PRAGUE-18 (*Comparison of Prasugrel and Ticagrelor in the Treatment of Acute Myocardial Infarction*) stwierdzono podobny profil bezpieczeństwa i skuteczności tikagreloru i prasugrelu w warunkach pierwotnej PCI [10].

Badaniem, ogłoszonym w 2019 roku, które odbiło się szerokim echem w świecie kardiologicznym, jest ISAR-REACT 5 (*The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment*) – badanie IV fazy, dobrze zaprojektowane, randomizowane, wieloośrodkowe międzynarodowe badanie kliniczne, które nie było sponsorowane przez firmy farmaceutyczne [11]. Wykazano w nim wyższość prasugrelu nad tikagrelorem w zakresie ograniczenia występowania złożonego punktu końcowego składającego się ze zgonu, zawału serca lub udaru mózgu w ciągu roku od randomizacji u pacjentów z ACS, a efekty te nie wiązały się ze wzrostem ryzyka wystąpienia krwawienia w grupie leczonej prasugrelem [11]. Wyniki badania wywołały żywą dyskusję i sprowokowały, jak się wydaje niesłuszne i bezzasadne, zarzuty dotyczące protokołu badania i jego realizacji [12, 13].

Założeniem badania ISAR-REACT 5 była weryfikacja hipotetycznej wyższości tikagreloru nad prasugrelem u pacjentów z ACS. Społeczność kardiologiczna powszechnie spodziewała się wyników zgodnych z założeniami. Przeciwnie do oczekiwanych wyniki potwierdzające wyższość prasugrelu można traktować jako tym bardziej wiarygodne.

Autorzy polemiki dotyczącej badania ISAR-REACT 5 krytykują jego otwarty charakter, niedoszacowanie zjawiska niestosowania zaleczonej terapii czy przeprowadzanie kontrolnych wizyty w formie rozmów telefonicznych. W rzeczywistości jednak cechy te stanowią siłę badania i świadczą o warunkach bliższych codziennej praktyce klinicznej, a nie jedynie cechujących skrupulatnie wyselekcjonowaną do badania klinicznego grupę pacjentów.

Zarzuty dotyczące metody analizy typu ITT (*intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) i włączenia do niej pacjentów, którzy nie byli leczeni przypisanym lekiem, są zaskakujące zarówno dlatego, że metoda ta jest powszechnie akceptowana i stosowana w badaniach klinicznych, jak i dlatego, że odsetek pacjentów włączonych dzięki tej metodzie do analizy był porównywalny w grupach leczonych prasugrelem i tikagrelorem. Trudno zatem przyjąć, że różnica pod względem wystąpienia głównego punktu końcowego (zgon, zawał serca lub udar mózgu) w ciągu roku po randomizacji między grupą leczoną tikagrelorem (9,8%) i grupą leczoną prasugrelem (6,8%) nie jest istotna [12, 13].

Trudno również zgodzić się z zarzutami wobec badania ISAR-REACT 5 wynikającymi z porównania jego wyników z wynikami badania TRITON-TIMI 38 [5, 11]. Zaskakujące

jest stanowisko, że różnice między częstością występowania pierwszorzędowego punktu końcowego wynoszącą 6,9% w badaniu ISAR-REACT 5 i 9,9% w badaniu TRITON-TIMI 38 uznano za nieoczekiwane i trudne do wyjaśnienia. Za komentarz do tego stwierdzenia niech posłużą słowa Orville Wrighta: „Gdybyśmy wszyscy pracowali z założeniem, że to, co jest pierwotnie uznawane za prawdziwe, jest prawdą, nie byłoby nadziei na postęp”.

W badaniu ISAR-REACT 5 analizie dotyczącej pierwszorzędowego punktu końcowego poddano populację pacjentów ITT uwzględniającą wszystkich chorych według losowego przydziału do grup bez względu na faktycznie zastosowane leczenie. Pacjentów oceniano od czasu randomizacji (punkt zerowy) do zgonu, wycofania zgody lub do dnia ostatniego kontaktu z chorym. W grupie leczonej tikagrelorom oceniono 2012 chorych, zaś w grupie leczonej prasugrelem – 2006 chorych.

W ocenie bezpieczeństwa leczenia przeanalizowano populację pacjentów mITT (*modified intention to treat*). Modyfikacja polegała na tym, że do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę losowo przydzielonego leku i byli obserwowani do 7 dni po odstawieniu badanego leku. W przypadku tikagreloru analizie poddano 1989 pacjentów, a w przypadku prasugrelu była to grupa 1773 pacjentów. Oznacza to, że w przypadku tikagreloru różnica między ocenianymi grupami wynosiła 23 pacjentów, natomiast w grupie leczonej prasugrelem – 233 pacjentów. Tak duża liczba chorych wyłączonych z analizy w grupie leczonej prasugrelem i duża różnica w porównaniu z grupą leczoną tikagrelorom wynikały głównie z planu badania, w którym zakładano obowiązkowe zastosowanie rutynowego leczenia tikagrelorom przed zabiegiem u wszystkich chorych w grupie przyjmującej tikagrelor oraz brak takiego postępowania w grupie otrzymującej prasugrel wśród pacjentów z ACS bez uniesienia odcinka ST. W konsekwencji dawkę nasycającą leku podano mniejszej liczbie pacjentów w grupie leczonej prasugrelem niż w grupie leczonej tikagrelorom. W praktyce oznaczało to, że analizie bezpieczeństwa nie poddano tych pacjentów, którym nie podano ani jednej dawki leku. Byli to pacjenci, których po koronarografii nie zakwalifikowano do leczenia prasugrelem. U 184 spośród tych 233 pacjentów nie potwierdzono rozpoznania ACS. Trudno się zgodzić z zarzutami, jakoby nie wskazano przyczyn wyłączenia pacjentów z analizy. Przyczyny te podano w zestawieniu zawartym w publikacji badania ISAR-REACT [5, 11].

Bardzo dobre wyniki leczenia prasugrelem u pacjentów poddawanych pierwotnej PCI w przebiegu STEMI stwierdzono w badaniu rejestrowym wśród 89 tys. angielskich pacjentów leczonych w latach 2007–2014 prasugrelem, kłopidogrelem bądź tikagrelorom. W analizie śmiertelności 30-dniowej i 1-roczonej po zastosowaniu metody *propensity score matching* i metody wieloczynnikowej regresji logistycznej wykazano istotnie statystycznie najniższą

śmiertelność 30-dniową i 1-roczną w populacji pacjentów leczonych prasugrelem w porównaniu z grupami leczonymi tikagrelorom i kłopidogrelem. Śmiertelność chorych otrzymujących tikagrelor i kłopidogrel była na podobnym poziomie.

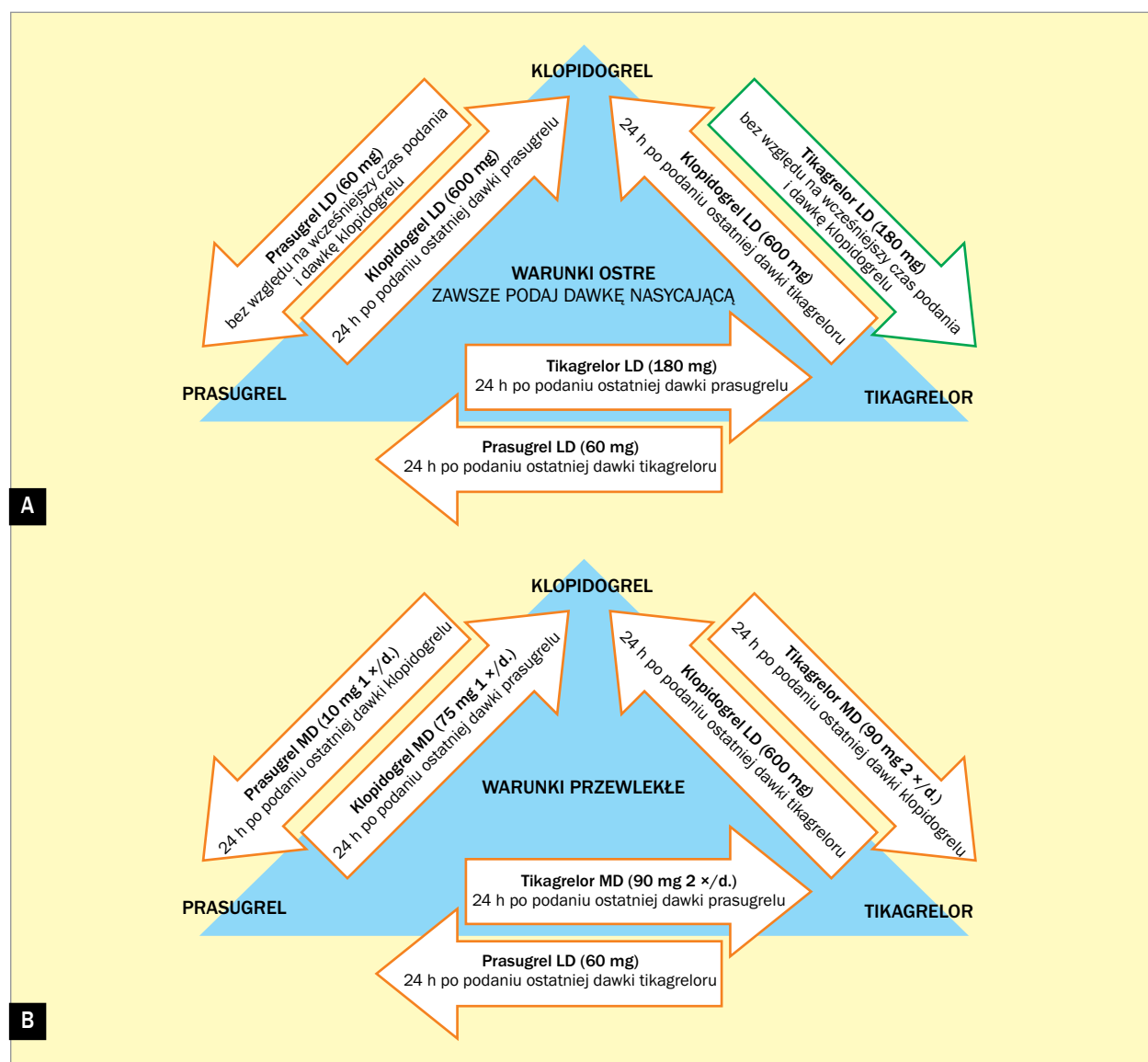
Zmiana leczenia między doustnymi inhibitorami receptorów płytkowych P2Y₁₂

W dokumencie „Uaktualnione stanowisko ESC dotyczące stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej w chorobie wieńcowej w 2017 roku, przygotowane we współpracy z EACTS” [4] po raz pierwszy jednoznacznie określono możliwość i sposób zamiany leczenia między doustnymi inhibitorami receptorów płytkowych P2Y₁₂. U pacjentów z ACS, którzy przyjmowali wcześniej kłopidogrel, zaleca się we wczesnym okresie po przyjęciu do szpitala zamianę kłopidogrelu na tikagrelor podany w dawce nasycającej 180 mg, bez względu na czas przyjęcia i dawkę nasycającą kłopidogrelu, chyba że występują przeciwwskazania do zastosowania tikagreloru (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych B). W przypadku wystąpienia działań niepożądanych/nietolerancji leczenia można rozważyć dodatkową zamianę w obrębie doustnych inhibitorów receptorów płytkowych P2Y₁₂ zgodnie z zaproponowanym poniżej algorytmem (klasa zaleceń II, poziom wiarygodności danych C) (ryc. 1) [4].

Należy zauważyć, że zamiana dokonywana w warunkach ostrych zawsze powinna przebiegać z podaniem dawki nasycającej. W sytuacji kiedy następuje zamiana kłopidogrelu na prasugrel bądź tikagrelor, podanie dawki nasycającej odbywa się bez względu na wcześniejszy czas podania i dawkę kłopidogrelu. W warunkach przewlekłych zamiana również jest możliwa, ale wówczas dawka nasycająca obowiązuje jedynie przy zamianie tikagreloru na prasugrel bądź na kłopidogrel, zawsze jednak w warunkach przewlekłych obowiązuje zachowanie 24-godzinnego odstępu od podania ostatniej dawki wcześniej stosowanego inhibitora receptorów płytkowych P2Y₁₂.

U jakich pacjentów należy rozważyć podanie prasugrelu?

Prasugrel jest inhibitorem receptorów płytkowych P2Y₁₂ z wyboru u pacjentów ACS i należy go stosować u odpowiednio dobranych chorych z tym rozpoznaniem. Są to ci chorzy, u których w wywiadzie nie występuje udar mózgu ani przemijający atak niedokrwienności (TIA, *transient ischaemic attack*) czy czynne patologiczne krwawienie. Należy również pamiętać o konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku 75 lat i starszych i/lub z masą ciała mniejszą niż 60 kg. Prasugrel powinien być stosowany u pacjentów z ACS poddawanych pierwotnej lub odroczonej



Rycina 1A, B. Algorytm zmiany leczenia w obrębie grupy inhibitorów receptora P2Y₁₂ w warunkach ostrych oraz przewlekłych. Poszczególne kolory odnoszą się do klasy zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) (zielony – klasa I, pomarańczowy – klasa IIb). Zielona strzałka skierowana od kłopidogrelu do tikagreloru określa jedyny algorytm zamiany leczenia, w odniesieniu do którego są dostępne dane z badań nad pacjentami z ostrymi zespołami wieńcowymi. Nie ma danych dotyczących wyników leczenia (strzałki pomarańczowe) w odniesieniu do innych algorytmów zamiany terapii. Za ostre warunki uznano zamianę leczenia w ramach hospitalizacji; LD – (*loading dose*) dawka nasycająca; MD (*maintenance dose*) – dawka podtrzymująca (źródło [4])

PCI. Zasadne jest preferowanie tego leku u pacjentów ze STEMI. W przypadku pacjentów z NSTEMI o wyborze inhibitora receptorów płytkowych P2Y₁₂ należy zdecydować po wykonaniu koronarografii. Codzienna praktyka leczenia ACS w Polsce wskazuje, że obowiązujące od kilku lat wytyczne, w których wyraźnie zaleca się wybór prasugrelu bądź tikagreloru przed kłopidogrelem, nie są powszechnie stosowane. Polska jest krajem „kłopidogrelowym”, co wynika przede wszystkim z małej dostępności ze względów

ekonomicznych dla polskiego pacjenta, preferowanych przez autorów wytycznych, silnych inhibitorów receptorów płytkowych P2Y₁₂. Często, niestety, zdarza się sytuacja zaniechania w kolejnych tygodniach czy miesiącach od ACS leczenia nowoczesnym inhibitorem receptorów płytkowych P2Y₁₂ włączonym w trakcie hospitalizacji właśnie ze względu na ograniczenia finansowe polskich pacjentów bądź też stosowania jednej dawki/dobę zamiast dwóch w przypadku tikagreloru, z tych samych powodów. Dlatego

pojawienie się na rynku dostępnego cenowo nowoczesnego inhibitora receptorów płytkowych P2Y₁₂ w postaci leku generycznego — prasugrelu i możliwość zastosowania u chorych leczenia zgodnego z obowiązującymi wytycznymi powinno wpłynąć na zmianę dotychczasowej strategii leczenia ACS u polskich pacjentów. Budzi również nadzieję na zmniejszenie wciąż zbyt dużej śmiertelności w okresie

1 roku po wypisaniu ze szpitala u pacjentów hospitalizowanych z powodu MI.

Konflikt interesów

Honoraria wykładowe od firm: Adamed, AstraZeneca, Bayer, Gedeon Richter, Sanofi.

Abstract

Patients with acute coronary syndromes undergoing primary percutaneous coronary intervention should receive dual-antiplatelet therapy, a combination of acetylsalicylic acid and a P2Y₁₂ inhibitor. The preferred P2Y₁₂ inhibitors are prasugrel or ticagrelor. These drugs have a more rapid onset of action, greater potency, and are superior to clopidogrel in clinical outcomes. Prasugrel is contraindicated in patients with previous stroke/transient ischaemic attack, and its use is generally not recommended in patients aged > 75 years or in patients with lower body weight (< 60 kg) as it has not been associated with net clinical benefit in these subsets. If prasugrel is used in these patients after benefits and risks have been weighted, a reduced maintenance dose (5 mg) is recommended.

Ticagrelor may cause transient dyspnoea at the onset of therapy, which rarely leads to permanent discontinuation. Neither prasugrel nor ticagrelor should be used in patients with a previous haemorrhagic stroke, in patients on oral anticoagulants, or in patients with moderate-to-severe liver disease. When neither of these agents is available (or if they are contraindicated), clopidogrel should be given instead. In most cases, Polish patients have been deprived of modern treatment strategies using potent P2Y₁₂ inhibitors for economic reasons, but generic prasugrel is currently available.

Key words: acute coronary syndrome, antiplatelet agents, prasugrel

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 49–55

Piśmiennictwo

1. Poloński L, Gierlotka M, Zdrojewski T. Narodowa baza danych zawałów serca AMI-PL i Ogólnopolski rejestr ostrych zespołów wieńcowych PL-ACS. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
2. Gierlotka M, Zdrojewski T, Wojtyński B, et al. Incidence, treatment, in-hospital mortality and one-year outcomes of acute myocardial infarction in Poland in 2009–2012 — nationwide AMI-PL database. Kardiologia Pol. 2015; 73(3): 142–158, doi: [10.5603/KP.a2014.0213](https://doi.org/10.5603/KP.a2014.0213), indexed in Pubmed: [25371307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25371307/).
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Writing Group Members, American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016; 133(4): e38–e360, doi: [10.1161/CIR.0000000000000350](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350), indexed in Pubmed: [26673558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26673558/).
4. Uaktualnione stanowisko ESC dotyczące stosowania podwójnej terapii przeciwplateletowej w chorobie wieńcowej w 2017 roku, przygotowane we współpracy z EACTS. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS) do spraw stosowania podwójnej terapii przeciwplateletowej w chorobie wieńcowej. Kardiologia Pol. 2017; 75: 1217–1299, doi: [10.5603/KP.2017.0224](https://doi.org/10.5603/KP.2017.0224).
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007; 357(20): 2001–2015, doi: [10.1056/nejmoa0706482](https://doi.org/10.1056/nejmoa0706482).
6. 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](https://doi.org/10.1056/nejmoa0904327), indexed in Pubmed: [19717846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717846/).
7. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST. Kardiologia Pol. 2018; 76: 229–313, doi: [10.5603/KP.2018.0041](https://doi.org/10.5603/KP.2018.0041).
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Kardiologia Pol. 2015; 73: 1207–1294, doi: [10.5603/KP.2015.0243](https://doi.org/10.5603/KP.2015.0243).
9. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego. Grupa Robocza ds. rewaskularyzacji mięśnia sercowego Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS). Kardiologia Pol. 2018; 76: 1585–1664, doi: [10.5603/KP.2018.0228](https://doi.org/10.5603/KP.2018.0228).
10. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. PRAGUE-18 Investigators, PRAGUE-18 Study Group. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study.

- Circulation. 2016; 134(21): 1603–1612, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.116.024823](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.116.024823), indexed in Pubmed: [27576777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27576777/).
11. 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; 381(16): 1524–1534, doi: [10.1056/NEJMoa1908973](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973), indexed in Pubmed: [31475799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475799/).
 12. 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](https://doi.org/10.5603/FC.a2019.0099).
 13. Kubica J, Jaguszewski M. ISAR-REACT 5 – what have we learned? *Cardiol J*. 2019; 26(5): 427–428, doi: [10.5603/CJ.a2019.0090](https://doi.org/10.5603/CJ.a2019.0090), indexed in Pubmed: [31536136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31536136/).
 14. Olier I, Sirker A, Hildick-Smith DJR, et al. British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018; 104(20): 1683–1690, doi: [10.1136/heartjnl-2017-312366](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312366), indexed in Pubmed: [29437885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437885/).

Modern therapy of acute coronary syndromes based on prasugrel – available to Polish patients

Beata Wożakowska-Kapłon 

Clinic of Cardiology and Electrotherapy, Świętokrzyskie Cardiology Centre in Kielce, Poland

Chair of Heart Disease Prevention and Pharmacotherapy, *Collegium Medicum*, Jan Kochanowski University in Kielce, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Wożakowska-Kapłon B. Nowoczesna terapia ostrych zespołów wieńcowych oparta na prasugrelu – dostępna dla polskiego pacjenta. *Folia Cardiol.* 2020; 15(1): 49–55. DOI: 10.5603/FC.2020.0007. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

Patients with acute coronary syndromes undergoing primary percutaneous coronary intervention should receive dual-antiplatelet therapy, a combination of acetylsalicylic acid and a P2Y₁₂ inhibitor. The preferred P2Y₁₂ inhibitors are prasugrel or ticagrelor. These drugs have a more rapid onset of action, greater potency, and are superior to clopidogrel in terms of clinical outcomes. Prasugrel is contraindicated in patients with previous stroke/transient ischaemic attack, and its use is generally not recommended in patients aged > 75 years or in patients with lower body weight (< 60 kg) as it has not been associated with net clinical benefit in these subsets. If prasugrel is used in these patients after benefits and risks have been weighted, a reduced maintenance dose (5 mg) is recommended.

Ticagrelor may cause transient dyspnoea at the onset of therapy, which rarely leads to permanent discontinuation. Neither prasugrel nor ticagrelor should be used in patients with a previous haemorrhagic stroke, in patients on oral anticoagulants, or in patients with moderate-to-severe liver disease. When neither of these agents is available (or if they are contraindicated), clopidogrel should be given instead. In most cases, Polish patients have been deprived of modern treatment strategies using potent P2Y₁₂ inhibitors for economic reasons, but generic prasugrel is currently available.

Key words: acute coronary syndrome, antiplatelet agents, prasugrel

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 56–60

Introduction

The annual incidence of acute coronary syndromes (ACS) in Poland is about 160,000, including unstable angina (UA) in about 41%, non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) in 28%, and ST elevation myocardial infarction (STEMI) in 31% [1]. Percutaneous coronary intervention (PCI) is performed in 59% of patients with the diagnosis of myocardial infarction (MI) and although with introduction of modern therapies in-hospital mortality has been reduced to less than 10%, 1-year mortality among patients discharged after MI remains high. Depending on the therapies used, hospitalization settings, and patients' age, it ranges from 6.5% to 24% [2]. The standard approach to drug therapy of ACS includes dual antiplatelet therapy (DAPT) with

acetylsalicylic acid (ASA) and a platelet P2Y₁₂ receptor antagonist. Available evidence indicates that DAPT reduces the risk of in-stent thrombosis over a very large time span, from acute to very late events, and reduces the incidence of spontaneous MI [3]. The risk of bleeding in patients receiving DAPT is proportional to its duration both within the first year of treatment and with therapies for more than one year, and thus treatment individualization based on the ischemic risk and bleeding risk balance is warranted [4].

Available P2Y₁₂ inhibitors

Three oral P2Y₁₂ inhibitors are currently used in combination with ASA, including clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor. Although clopidogrel is currently the most

Address for correspondence: Beata Wożakowska-Kapłon Professor, MD, PhD, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, Poland, e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

commonly used P2Y₁₂ inhibitor in ACS patients in Poland, according to the current guidelines for the management of ACS patients undergoing PCI, and patients with STEMI it is an alternative for prasugrel and ticagrelor only when the latter two are unavailable or contraindicated. Clopidogrel is characterized by a wide variation of pharmacodynamics response depending on several factors, including genetic polymorphisms. In randomized clinical trials in ACS patients undergoing PCI, clopidogrel was shown to be less effective compared to both prasugrel [TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction)] and ticagrelor [PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes)] [5, 6].

The type and duration of DAPT in patients with coronary syndromes depends on the clinical scenario (acute or chronic coronary syndrome), management strategy (invasive versus conservative), and bleeding risk (high or low). These factors determine the choice of antiplatelet agents and the duration of DAPT. If anticoagulant therapy is also indicated, it further modifies the approach to antiplatelet therapy.

Compared to clopidogrel, prasugrel allows more rapid, potent, and constant inhibition of platelet P2Y₁₂ receptors. In the TRITON-TIMI 38 study in patients with STEMI or ACS with coronary anatomy suitable for PCI, the combined end point (cardiovascular death, non-fatal MI or non-fatal stroke) was reduced by 18% ($p = 0.002$) in prasugrel-treated patients compared to those receiving clopidogrel. These clinical benefits were not evident, however, in patients ≥ 75 years of age and with low body weight (< 60 kg). At the same time, bleeding was significantly more common in the prasugrel group compared to the clopidogrel group. In the TRITON-TIMI 38 study, prasugrel was not tested in ACS patients undergoing conservative treatment. Based on the TRITON-TIMI 38 study results, prasugrel may be used in patients after coronary angiography in whom PCI is indicated. Pretreatment is acceptable only in STEMI patients undergoing primary PCI.

Ticagrelor is a direct oral reversible P2Y₁₂ inhibitor with the plasma half-life of about 12 hours, which implicates twice daily dosing. In the PLATO study, ticagrelor was shown to be superior to clopidogrel in ACS patients regardless of the revascularization strategy (*i.e.*, planned or unplanned invasive management) who were pretreated with clopidogrel on admission.

P2Y₁₂ inhibitor treatment in patients with ACS

Patients with STEMI

Data on when to initiate P2Y₁₂ inhibitor treatment in STEMI patients are limited but it is believed that earlier initiation may be justified to achieve early treatment

effectiveness, while when the diagnosis of STEMI is not clear, delaying administration of a P2Y₁₂ inhibitor should be considered until coronary anatomy is determined [7]. In the periprocedural period (before or at the latest during PCI) in patients undergoing primary PCI, the preferred P2Y₁₂ inhibitors are prasugrel (loading dose 60 mg, maintenance dose 10 mg once daily orally) and ticagrelor (loading dose 180 mg, maintenance dose 90 mg twice daily orally). These drugs are characterized by more rapid onset of action, more potent platelet inhibition, and superior clinical outcomes compared to clopidogrel [7]. Administering a potent P2Y₁₂ inhibitor (prasugrel or ticagrelor), and clopidogrel only when prasugrel and ticagrelor are unavailable or contraindicated, is a class I indication with the highest (A) level of evidence. Combined treatment with prasugrel or ticagrelor and ASA should be continued for 12 months unless contraindications exist, such as an excessive bleeding risk. In patients undergoing primary PCI or not receiving reperfusion therapy, prasugrel is administered as an oral 60 mg loading dose followed by the maintenance dose of 10 mg daily. In patients with body weight ≤ 60 kg, the maintenance dose of 5 mg daily is recommended. Prasugrel is contraindicated in patients after a previous stroke. In patients ≥ 75 years of age, prasugrel is generally not recommended but when such treatment is deemed necessary, the maintenance dose of 5 mg daily should be used. Ticagrelor is administered as an oral 180 mg loading dose followed by the maintenance dose of 90 mg twice daily. Clopidogrel is administered as an oral 600 mg loading dose followed by the maintenance dose of 75 mg daily.

Patients with NSTEMI

In patients with NSTEMI, DAPT including ASA and a potent P2Y₁₂ inhibitor (prasugrel or ticagrelor) is recommended. Clopidogrel should be used only if prasugrel and ticagrelor are unavailable or contraindicated, and in patients requiring concomitant oral anticoagulant therapy (class of recommendation I, level of evidence B). Recommendations regarding the initiation of P2Y₁₂ inhibitor treatment are consistent with the timing of administration of these drugs in pivotal clinical trials, *i.e.*, as early as possible and safe in case of ticagrelor and clopidogrel, and after determining indications for PCI based on known coronary anatomy in case of prasugrel. Prasugrel is administered as a 60 mg loading dose followed by 10 mg daily in combination with ASA. In patients with body weight ≤ 60 kg, the maintenance dose of 5 mg daily is recommended. In patients ≥ 75 years of age, prasugrel is generally not recommended but when deemed necessary, the maintenance dose of 5 mg daily should be used. An P2Y₁₂ inhibitor is recommended in combination with ASA for 12 months unless contraindications exist, such as excessive bleeding risk [4, 7–9].

Percutaneous coronary intervention in chronic coronary syndromes

In patients undergoing elective PCI, ASA and clopidogrel are indicated, and prasugrel or ticagrelor may be considered only in selected patients in specific situations associated with a high risk elective stenting (e.g., complex PCI procedures, such as left main coronary artery stenting, and treatment of chronic total occlusion), and in patients with a history of in-stent thrombosis during clopidogrel treatment (class of recommendations IIb, level of evidence C) [9].

Comparison of prasugrel and ticagrelor

Few data from randomized clinical trials are available to compare ticagrelor with prasugrel in patients with ACS, but the randomized the PRAGUE-18 (Comparison of Prasugrel and Ticagrelor in the Treatment of Acute Myocardial Infarction) study showed similar safety and efficacy profiles of ticagrelor and prasugrel in the setting of primary PCI [10].

In 2019, a widely discussed the ISAR-REACT 5 (Intra-coronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment) study was published, a well-designed phase IV international multicenter randomized clinical trial that was not sponsored by the pharma industry [11]. It showed a superiority of prasugrel over ticagrelor in reducing the combined endpoint of death, myocardial infarction, and stroke over one year after randomization in patients with ACS, and these results were not associated with an excess bleeding risk in the prasugrel group [11]. The results of the study have been much debated and led to criticisms regarding the study protocol and its conduct which, however, seem unsound and unjustified [12, 13].

The hypothesis tested in the ISAR-REACT 5 was a superiority of ticagrelor over prasugrel in patients with ACS. The cardiologist community generally expected the results to be consistent with this hypothesis. The contrary results showing a superiority of prasugrel may be considered even more reliable.

The critics of the ISAR-REACT 5 study have noted its open design, underestimation of non-adherence to the prescribed therapy, and telephone call follow-up visits. In fact, however, these features constitute strengths of the study and indicate that it was conducted in the settings more close to routine clinical practice, and not in a carefully selected group of patients.

Criticisms regarding the intention-to-treat (ITT) approach and inclusion of patients who did not receive the allocated treatment are surprising both because it is a commonly accepted and used approach to the analysis of clinical trial data and due to the fact that the proportion of patients included in this analysis was comparable in the prasugrel and ticagrelor groups. It is thus difficult to conclude that the difference in the rate of the primary endpoint

(death, myocardial infarction or stroke) at one year after randomization between the ticagrelor group (9.8%) and the prasugrel group (6.8%) was not significant [12, 13].

It is also difficult to accept criticisms towards the ISAR-REACT 5 study resulting from comparing its findings with the TRITON-TIMI 38 study results [5, 11]. It is surprising that the difference in the rate of the primary endpoint, 6.9% in the ISAR-REACT 5 study versus 9.9% in the TRITON-TIMI 38 study, has been considered unexpected and difficult to explain. This statement could be commented with the words of Orville Wright: "If we all worked on the assumption that what is accepted as true is really true, there would be little hope of advance".

In the ISAR-REACT 5 study, the primary endpoint was analyzed in the ITT population that included all randomized patients regardless of their actual treatment. The patients were followed up since the randomization (time 0) to their death, consent withdrawal, or last patient contact. The ticagrelor group included evaluable 2012 patients, and the prasugrel group included 2006 patients.

The safety analysis was performed in the modified intention-to-treat (mITT) population. With this modification, treatment safety was evaluated in all patients who received at least one dose of randomly allocated medication and were followed up for up to 7 days after treatment discontinuation. This resulted in 1989 evaluable patients in the ticagrelor group and 1773 patients in the prasugrel group. This means that the difference between ITT and mITT populations was 23 patients in the ticagrelor group compared to 233 patients in the prasugrel group. Such a large number of patients excluded from the analysis in the prasugrel group and a large difference compared to the ticagrelor group were mostly related to the study protocol that called for mandatory ticagrelor pretreatment in all patients in the ticagrelor group but made no such requirement for non-ST segment elevation ACS in the prasugrel group. As a result, the loading dose was administered to a lower number of patients in the prasugrel group compared to the ticagrelor group. Essentially, this meant that the safety analysis did not include patients who did not receive any study drug dose. These were patients who were deemed not eligible for prasugrel treatment following coronary angiography. The diagnosis of ACS was not confirmed in 184 out of these 233 patients. It is difficult to accept the criticism that the reasons for excluding these patients from the analysis were not clear as that were explicitly stated in the ISAR-REACT 5 study publication [5, 11].

Very good outcomes of prasugrel treatment in STEMI patients undergoing primary PCI were noted in a registry study than included 89,000 patients in England who were treated with prasugrel, clopidogrel, or ticagrelor in 2007–2014. When 30-day and 1-year mortality was analyzed using propensity score matching and multivariate logistic regression, a statistically significantly lower 30-day

and 1-year mortality was found among prasugrel-treated patients compared to those treated with ticagrelor and clopidogrel. Mortality in patients treated with ticagrelor or clopidogrel was similar.

Switching between oral P2Y₁₂ inhibitors

In the “2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS” [4], clear guidance was offered for the first time regarding the possibility and mode of switching between oral P2Y₁₂ inhibitors. In ACS patients who were previously treated

with clopidogrel, a switch from clopidogrel to a ticagrelor 180 mg loading dose is recommended early after admission irrespective of the timing of clopidogrel administration and use of its loading dose, unless ticagrelor is contraindicated (class of recommendations I, level of evidence B). In case of adverse effects/treatment intolerance, an additional switch between oral P2Y₁₂ inhibitors may be considered in accordance with the presented algorithm (class of recommendations II, level of evidence C) (Figure 1) [4].

Of note, a switch in the acute setting should always involve administration of a loading dose. When clopidogrel is switched to prasugrel or ticagrelor, the loading dose

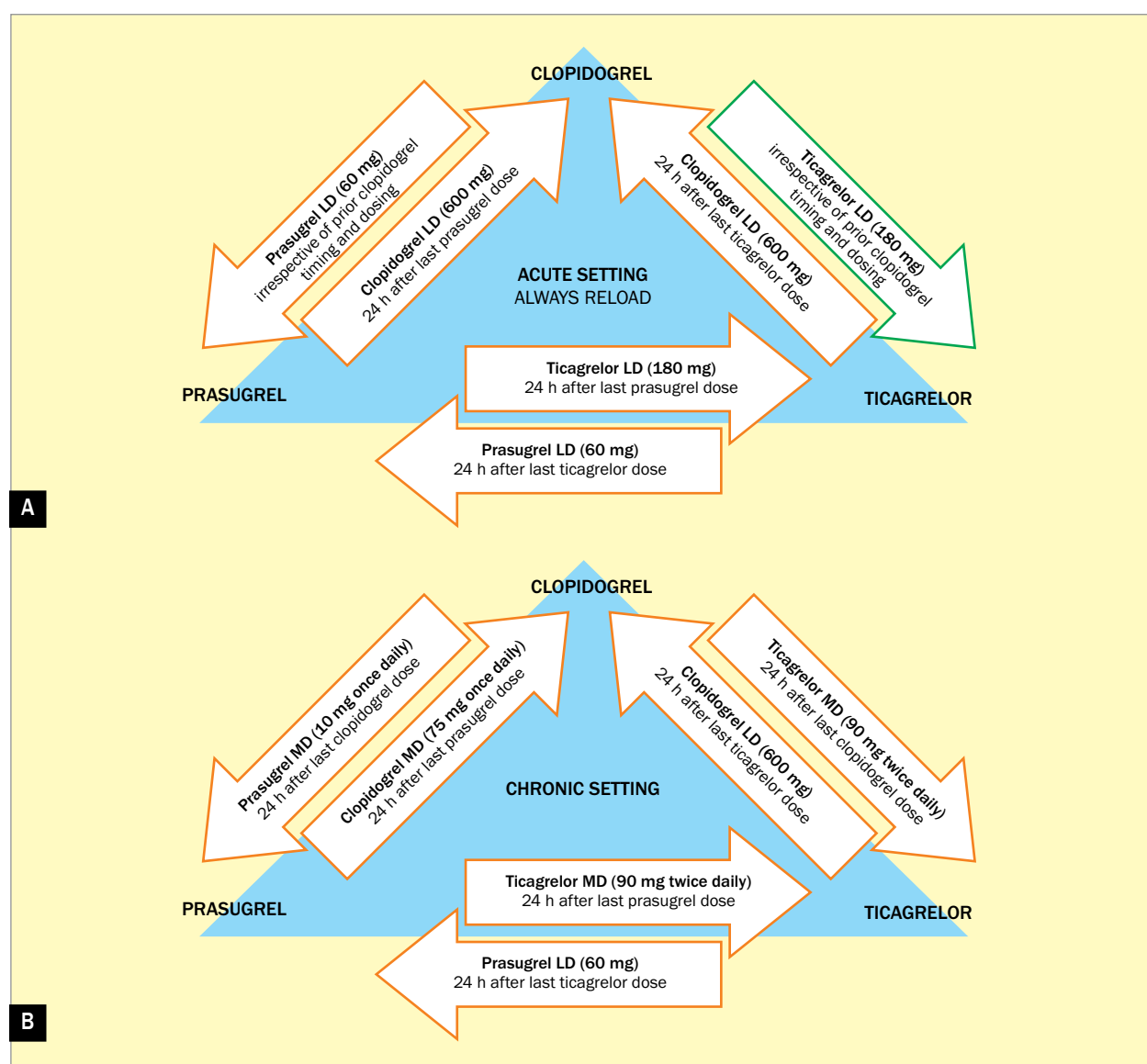


Figure 1A, B. Algorithm for switching between oral P2Y₁₂ inhibitors in the acute and chronic setting. Colour-coding refers to the European Society of Cardiology (ESC) Classes of Recommendations (green — Class I; orange — Class IIb). The green arrow from clopidogrel to ticagrelor highlights the only switching algorithm for which outcome data are available in patients with acute coronary syndromes. No outcome data (orange arrows) are available for all other switching algorithms. Acute setting is considered as a switching occurring during hospitalization (source [4]); LD — loading dose; MD — maintenance dose

should be administered regardless of the timing and dose of previous clopidogrel treatment. In the chronic setting, such a switch is also possible but a loading dose should be administered only if ticagrelor is switched to prasugrel or clopidogrel. However, a 24-hour interval from the last dose of previously used P2Y₁₂ inhibitor is always mandatory in the chronic setting.

In which patients prasugrel should be considered?

Prasugrel is the P2Y₁₂ inhibitor of choice in patients with ACS and should be used in appropriately selected patients with this diagnosis. This includes patients without a history of stroke or transient ischaemic attack (TIA), and without active pathological bleeding. It is also necessary to observe dose reduction in patients ≥ 75 years of age and/or with body mass below 60 kg. Prasugrel should be used in ACS patients undergoing primary or deferred PCI. It is warranted to prefer this drug in patients with STEMI. In patients with NSTEMI, the choice of P2Y₁₂ inhibitor should be made after coronary angiography is performed. The routine practice of ACS management in Poland suggests that the current guidelines, already published several years ago, that clearly recommend preferring prasugrel or ticagrelor over clopidogrel are commonly not adhered to. Poland is a clopidogrel country, which mainly results from economic factor-driven low availability of potent P2Y₁₂ inhibitor that are preferred in the guidelines. Unfortunately, it is often the case that modern P2Y₁₂ inhibitor treatment initiated during the hospitalization for ACS is withdrawn after weeks or months due to financial constraints of Polish patients, or ticagrelor is dosed once daily instead of twice daily for the same reason. Thus, appearance of a modern P2Y₁₂ inhibitor on the market in the form of a competitively priced generic prasugrel creates an opportunity for the treatment that is consistent with the current guidelines and should change the currently prevailing ACS management strategy in Polish patients. It may also be hoped that in this way, excessive 1-year mortality seen in patients discharged after MI may be reduced.

Conflict(s) of interest

Lecture fees from the companies: Adamed, AstraZeneca, Bayer, Gedeon Richter, Sanofi.

References

1. Polński L, Gierlotka M, Zdrojewski T. Narodowa baza danych zawałów serca AMI-PL i Ogólnopolski rejestr ostrych zespołów wieńcowych PL-ACS. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
2. Gierlotka M, Zdrojewski T, Wojtyński B, et al. Incidence, treatment, in-hospital mortality and one-year outcomes of acute myocardial infarction in Poland in 2009–2012 – nationwide AMI-PL database. *Kardiol Pol.* 2015; 73(3): 142–158, doi: [10.5603/KP.a2014.0213](https://doi.org/10.5603/KP.a2014.0213), indexed in Pubmed: [25371307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25371307/).
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Writing Group Members, American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133(4): e38–e360, doi: [10.1161/CIR.0000000000000350](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350), indexed in Pubmed: [26673558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26673558/).
4. Uaktualnione stanowisko ESC dotyczące stosowania podwójnej terapii przeciwplatek w chorobie wieńcowej w 2017 roku, przygotowane we współpracy z EACTS. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS) do spraw stosowania podwójnej terapii przeciwplatek w chorobie wieńcowej. *Kardiol Pol.* 2017; 75: 1217–1299, doi: [10.5603/KP.2017.0224](https://doi.org/10.5603/KP.2017.0224).
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 357(20): 2001–2015, doi: [10.1056/nejmoa0706482](https://doi.org/10.1056/nejmoa0706482).
6. 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](https://doi.org/10.1056/nejmoa0904327), indexed in Pubmed: [19717846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717846/).
7. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST. *Kardiol Pol.* 2018; 76: 229–313, doi: [10.5603/KP.2018.0041](https://doi.org/10.5603/KP.2018.0041).
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. *Kardiol Pol.* 2015; 73: 1207–1294, doi: [10.5603/KP.2015.0243](https://doi.org/10.5603/KP.2015.0243).
9. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego. Grupa Robocza ds. rewaskularyzacji mięśnia sercowego Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS). *Kardiol Pol.* 2018; 76: 1585–1664, doi: [10.5603/KP.2018.0228](https://doi.org/10.5603/KP.2018.0228).
10. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. PRAGUE-18 Investigators, PRAGUE-18 Study Group. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation.* 2016; 134(21): 1603–1612, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.116.024823](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.116.024823), indexed in Pubmed: [27576777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27576777/).
11. 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; 381(16): 1524–1534, doi: [10.1056/NEJMoa1908973](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973), indexed in Pubmed: [31475799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475799/).
12. 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](https://doi.org/10.5603/FC.a2019.0099).
13. Kubica J, Jaguszewski M. ISAR-REACT 5 – what have we learned? *Cardiol J.* 2019; 26(5): 427–428, doi: [10.5603/CJ.a2019.0090](https://doi.org/10.5603/CJ.a2019.0090), indexed in Pubmed: [31536136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31536136/).
14. Ollier I, Sinker A, Hildick-Smith DJR, et al. British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2018; 104(20): 1683–1690, doi: [10.1136/heartjnl-2017-312366](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312366), indexed in Pubmed: [29437885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437885/).

Echo solves clinical puzzle — cardiac amyloidosis case report

Echo rozwiązuje kliniczną zagadkę — opis przypadku amyloidozy serca

Ewelina Kowalczyk , Karina Wierzbowska-Drabik ,
Piotr Lipiec , Jarosław D. Kasprzak 

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

Abstract

We present the case of a 53-year-old woman with New York Heart Association (NYHA) class III heart failure, despite optimal pharmacological therapy. Her medical history included: myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA), heart failure with reduced ejection fraction and quadrantanopia with sensory neuropathy diagnosed as ischaemic stroke. Transthoracic echocardiography showed significant left ventricular hypertrophy with a 'granular' myocardial texture, global systolic dysfunction and restrictive mitral filling pattern. Two-dimensional (2D) transthoracic echo strain analysis demonstrated decreased global longitudinal strain with apical sparing, and helped to fit all the pieces of the jigsaw together to reach a consistent clinical diagnosis of cardiac amyloidosis.

Key words: 2D transthoracic echocardiography, cardiac amyloidosis, speckle tracking echocardiography

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 61–63

Case report

A 53-year-old woman presented to the cardiology department with shortness of breath, orthopnoea, palpitations and New York Heart Association (NYHA) class III heart failure of a few months' duration, despite optimal pharmacological therapy with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), diuretics and digoxin. Three years earlier she had been hospitalised in our department due to exertional dyspnoea, slightly elevated troponins, and a reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) of 30%. Coronary angiography performed at the time did not reveal coronary artery disease. She was diagnosed with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) and dilated cardiomyopathy (DCM). One and a half years before that she was also hospitalised at a neurology department due to left superior quadrantanopia, dizziness, and numbness of the right upper extremity and right cheek. Computed tomography of the brain detected post-ischaemic injury, and she was treated

conservatively for acute ischaemic stroke; all moderate symptoms persisted.

Physical examination on admission revealed regular pulse 65 bpm, normal blood pressure of 110/70 mm Hg, and moderate lower leg oedema. Her body mass index was 21 kg/cm². Six-minute walk test (6MWT) distance result was 150 metres and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level was 7474 pg/mL, normal troponin T and creatine kinase myocardial bound (CK-MB). Transthoracic echocardiography showed significant left ventricular hypertrophy (LVH) [left ventricle (LVMI) mass index 160 g/m²] with a 'granular' myocardial texture (Figure 1), global systolic dysfunction with left ventricular ejection fraction (LVEF) of 30%, restrictive mitral filling pattern (E/A 2.6, E/E' 20) with normal left atrial (LA) size [LA diameter 38 mm, left atrial volume index (LAVI) 32 mL/m²]. Right ventricular function was low [tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) 15 mm] with inferior vena cava diameter of 17 mm without respiratory variation. Twelve-lead electrocardiography (ECG) showed sinus rhythm with low voltage in limb leads

Address for correspondence: lek. Ewelina Kowalczyk, Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Szpital im. Wł. Biegańskiego, ul. Kniaźwiewicza 1/5, 91–347 Łódź, Poland e-mail: e.kowalczyk@o2.pl

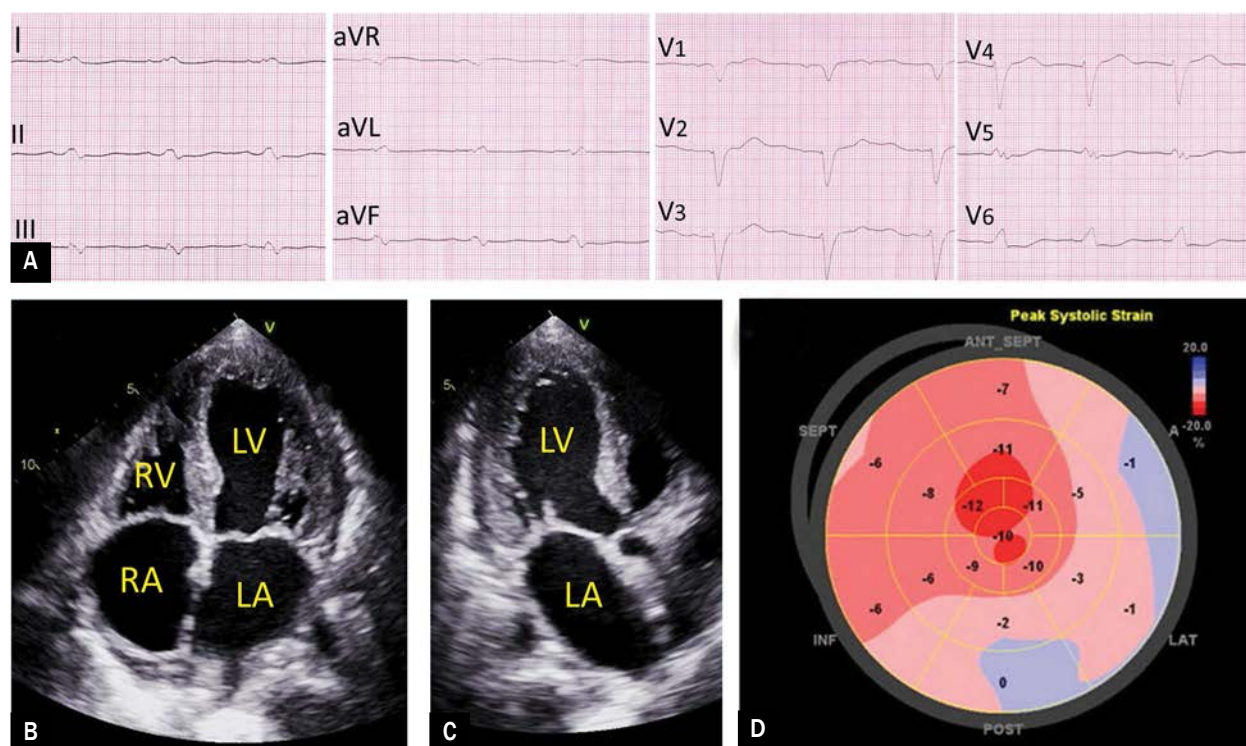


Figure 1A. Twelve-lead electrocardiography shows low voltage in limb leads; **B, C.** Apical four-chamber and three-chamber views (respectively) with increased left ventricular wall thickness and 'granular' texture of myocardium; **D.** Bull's-eye map of longitudinal strain with apical sparing; RV – right ventricle; LV – left ventricle; RA – right atrium; LA – left atrium

and no features of ventricular hypertrophy, incomplete left bundle branch block (LBBB).

This surprising discrepancy between transthoracic echocardiography (TTE) and ECG generated a suspicion of amyloidosis. Two-dimensional speckle tracking echocardiography demonstrated severely decreased global longitudinal strain -6.9% with less abnormal values of apical segments (apical sparing, the so-called 'cherry on top' pattern). Cardiac magnetic resonance imaging showed subendocardial circumferential late gadolinium enhancement, especially in basal segments of LV, as well as amyloid deposition in both atria. Serum protein immunofixation-electrophoresis detected a monoclonal band defined as immunoglobulin IgA-lambda.

Treatment was adjusted and a subcutaneous fat biopsy postponed at the patient's request. After rapid clinical deterioration, she died at home a few days later.

Discussion

Amyloidosis results from extracellular deposition of insoluble misfolded fibrils. Cardiac involvement is observed in about 50–60% of patients with systemic primary amyloidosis (AL, amyloid light chain) [1] and is also common in other variants (ATTR, amyloid transthyretine). Differentiating

subtypes involves a search for immune cell dyscrasia, myocardial scintigraphy with bone tracers, and cardiac biopsy. A diagnosis of AL type should prompt a haematology consult for specific treatment.

Our patient's puzzling medical history featured several significant elements. Firstly, the history of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) – it is known that elevated troponin level may occur in amyloidosis [1]. Secondly – limb numbness, paresthesia and hypotension, recognised as ischaemic stroke, could represent misdiagnosed sensory and autonomic neuropathy, often occurring in patients with amyloidosis [2]; carpal tunnel syndrome and spinal canal stenosis are also common. Thirdly, heart failure can be a result of cardiac amyloidosis characterised by restrictive cardiomyopathy progressing to late-stage congestive heart failure with reduced ejection fraction [3]. Low voltage ECG with increased LV wall thickness, which is also typical for storage diseases, can be a whistleblower.

Classical features of amyloidosis in TTE include: symmetric LV and right ventricle (RV) thickening with normal to small cavity size, valvular thickening, granular myocardial texture, biatrial dilatation, pericardial effusion, progressive diastolic dysfunction and impairment of global longitudinal systolic (GLS) function with a relative 'apical sparing' pattern [3, 4].

Due to the unexpected clinical course, we cannot prove our diagnosis with a histology specimen, but this case presents a set of diagnostic features typical for cardiac amyloidosis. Importantly, strain analysis by TTE helped to fit the pieces of the jigsaw together to form a consistent clinical diagnosis. The recognition of amyloidosis is increasingly

important as specific treatment options, such as tafamidis, start to emerge.

Conflict(s) of interest

The authors declare no conflict of interest.

Streszczenie

Przedstawiono opis przypadku 53-letniej kobiety z obniżoną tolerancją wysiłku fizycznego w III klasie czynnościowej według *New York Heart Association* (NYHA), mimo optymalnej farmakoterapii. W wywiadzie stwierdzono: przebyty zawał serca bez istotnych zmian w nasierdziowych tętnicach wieńcowych (MINOCA), niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory oraz niedowidzenie kwadrantowe z neuropatią czuciową zdiagnozowane jako udar niedokrwieny mózgu. W echokardiograficznym badaniu przezklatkowym (TTE) uwidoczniono „ziarnistą” strukturę oraz znaczny przerost mięśnia sercowego lewej komory, uogólnioną dysfunkcję skurczową oraz restrykcyjny profil napływu mitralnego. Analiza dwuwymiarowa (2D) TTE wykazała zmniejszenie globalnego odkształcenia podłużnego z lepszą funkcją w obrębie koniuszka. Charakterystyczny obraz echokardiograficzny przyczynił się do złożenia wszystkich elementów klinicznych w diagnozę amyloidozy serca.

Słowa kluczowe: 2D echokardiografia przezklatkowa, amyloidoza serca, metoda śledzenia markerów akustycznych

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 61–63

References

1. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med.* 2006; 166(17): 1805–1813, doi: [10.1001/archinte.166.17.1805](https://doi.org/10.1001/archinte.166.17.1805), indexed in Pubmed: 17000935.
2. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation.* 2005; 112(13): 2047–2060, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.104.489187](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.104.489187), indexed in Pubmed: 16186440.
3. Falk RH, Quarta CC. Echocardiography in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2015; 20(2): 125–131, doi: [10.1007/s10741-014-9466-3](https://doi.org/10.1007/s10741-014-9466-3), indexed in Pubmed: 25597027.
4. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012; 98(19): 1442–1448, doi: [10.1136/heartjnl-2012-302353](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302353), indexed in Pubmed: 22865865.

Juvenile Takayasu's arteritis with aortic dissection as initial presentation

Młodzieńcze zapalenie tętnic Takayasu u dziecka z rozwarstwieniem aorty jako pierwszym objawem choroby

Santosh Kumar Sinha , Puneet Aggarwal , Mahmodula Razi , Kumar Himanshu ,
Siddarth Samrat , Vinay Krishna 

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

A 6-year-old girl presented for evaluation of low-grade fever, loss of appetite and weight, and breathlessness of six weeks' duration. On examination, blood pressure in left arm was 124/88 mm Hg, and in right arm was 80/58 mm Hg, while pulses in both lower limbs were weak. According to these observations, a diagnosis of Takayasu's arteritis was established. Haemogram was within normal range except for mild anaemia (Hb 9.8 mg/dL), elevated erythrocyte sediment rate (49 mm/h), and raised C-reactive protein (CRP 99 mg/L). Chest radiography was normal. Electrocardiogram revealed left ventricular hypertrophy with sinus tachycardia. Echocardiography showed dilated left atria and ventricle, global hypokinesia with severe impairment of systolic function [ejection fraction (EF) 20%]. Multidetector computed tomography scan (MDCT) of aorta showed mild diffuse narrowing of thoraco-abdominal segment with severe narrowing of distal abdominal segment in infra-renal segment (Figure 1A, B). Total occlusion of right brachio-cephalic trunk and critical ostial stenosis of left common carotid artery were also seen. A spiral flap suggesting aortic dissection (DeBakey type II; Stanford type III) from the descending aorta (T7–T8 vertebral level) to the distal abdominal aorta was also seen, which was further confirmed on contrast aortogram (Figures 1, 2). Therefore, she was clinically diagnosed as Takayasu's arteritis (TA) with aortic dissection (DeBakey type II) based on the European League against Rheumatism (EULAR)/Paediatric Rheumatology European Society (PRES) criteria [1]. Patient succumbed to death because of progressive failure and ventricular tachycardia.

Takayasu's arteritis, first reported by Mikito Takayasu in 1908, causes segmental stenosis, dilatation, or aneurysm formation which generally affects the large vessels [2]. Although it can be diagnosed and classified on the basis of EULAR criteria, assessment of the inflammatory status and pattern of vascular involvement is still a major challenge [3]. Clinically, TA activity can be assessed by acute-phase reactants (ESR or CRP), new bruits, and new angiographic features. TA causes persistent inflammation of the aorta, but dissection is exceedingly rare because of the dense adventitial fibrosis and intimal scarring, though decreased wall elasticity and aortic mobility due to fibrous adhesion between fibrous adventitia and surrounding tissue may be the reason for dissection in TA [4, 5]. Arteriosclerosis, long-term hypertension, dyslipidaemia, and associated autoimmune connective tissue disorders may be other antecedent factors.

In our case, the patient was a young girl admitted to hospital with aortic dissection as the initial presentation and diagnosed with TA after further evaluation. As it was a type III DeBakey dissection, the patient was managed with medical treatment including decongestive therapy. Also, she was in the active phase of the disease; before glucocorticoid therapy and immunosuppressive therapy could be started she succumbed to death because of ventricular arrhythmia. This was also the reason why thoracic endovascular aortic repair was not ventured, because it carries great risks during the active (progressive) stage of TA.

In general, TA patients with severe ischaemic symptoms (limb claudication, heart failure, etc.) require endovascular intervention or vascular surgery in addition to medical therapy, although the results are conflicting regarding rates of restenosis and occlusion [6, 7].

References

1. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PRs endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(7): 936–941, doi: [10.1136/ard.2005.046300](https://doi.org/10.1136/ard.2005.046300), indexed in Pubmed: 16322081.
2. Direskeneli H. Clinical assessment in Takayasu's arteritis: major challenges and controversies. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35 Suppl 103(1): 189–193, indexed in Pubmed: 28375833.
3. Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53(5): 793–801, doi: [10.1093/rheumatology/ket320](https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket320), indexed in Pubmed: 24097290.
4. Tyagi S, Nigam A. Aortic dissection: a rare presenting manifestation of Takayasu's arteritis. *Indian Heart J*. 2008; 60(1): 58–60, indexed in Pubmed: 19212025.
5. Kameyama K, Kuramochi S, Ueda T, et al. Takayasu's arteritis with dissection in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 1999; 28(3): 187–188, indexed in Pubmed: 10380843.
6. Seyahi E. Takayasu arteritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2017; 29(1): 51–56, doi: [10.1097/BOR.0000000000000343](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000343), indexed in Pubmed: 27748689.
7. Fields CE, Bower TC, Cooper LT, et al. Takayasu's arteritis: operative results and influence of disease activity. *J Vasc Surg*. 2006; 43(1): 64–71, doi: [10.1016/j.jvs.2005.10.010](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.10.010), indexed in Pubmed: 16414389.

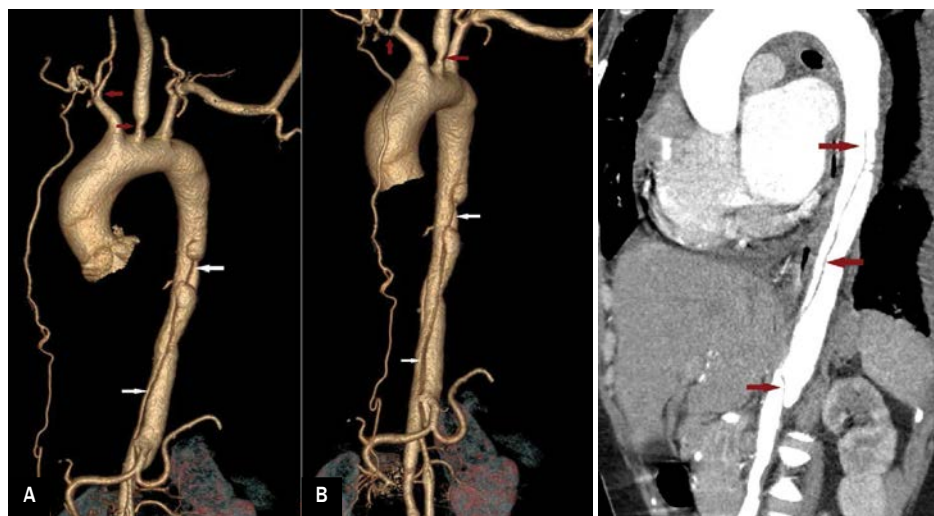


Figure 1A, B. Multidetector computed tomography scan (MDCT) of aorta showing total occlusion of right brachio-cephalic trunk and critical ostial stenosis of left common carotid artery (red arrow), diffuse narrowing of thoraco-abdominal segment with severe narrowing of distal abdominal aorta involving infra-renal segment. Also seen is spiral flap (white arrow) suggesting aortic dissection (DeBakey type II)

Figure 2. Contrast aortogram showing spiral flap suggesting aortic dissection of descending aorta (DeBakey type II; Stanford type III)

Comparative study of left ventricular function in a group of asymptomatic patients with systemic sclerosis and a control group

Badanie porównawcze czynności lewej komory w grupie chorych
z bezobjawową twardziną układową i w grupie kontrolnej

Meriem Drissa , Amine Boussema , Marouene Haloui ,
Mohamed Amine Soula , Marwa Chebbi , Habiba Drissa 

Service de Cardiologie Adultes, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisia

Abstract

Introduction. Cardiac involvement in systemic sclerosis (SSc) represents a major cause of morbidity and mortality and constitutes a turning point in this disease.

The aim of this study was to describe echocardiographic data in asymptomatic patients with SSc and compare them to results obtained in a control population in order to unmask subclinical cardiac involvement during systemic sclerosis.

Material and methods. A prospective study was conducted between 2012 and 2017 including two groups: group A included 25 asymptomatic scleroderma patients without other comorbidities, while group B consisted of 25 control and healthy subjects. The two groups were examined by echocardiography coupled with tissue Doppler and 2D strain.

Results. The mean age of our patients was 45 ± 7 years. The sex ratio was 0.8. The control population was epidemiologically similar to the group of patients. The anatomical data of the left ventricle and the ejection fraction were normal and comparable between the two groups, but the Tei index was significantly higher in group A (0.8 ± 0.04 vs. 0.28 ± 0.07 , $p < 0.01$). Tissue Doppler velocity S peak measurement was reduced in group A compared to group B (5.6 ± 0.5 vs. 9.30 ± 0.5 , $p < 0.01$), and global longitudinal strain was also altered in scleroderma patients (-11 ± 0.4 vs. -18 ± 0.3 , $p < 0.01$). There was no significant difference in E/A ratio, however early left ventricular diastolic dysfunction was revealed by a higher E/Ea and E/Vp ratio in group A compared to group B with respectively (13 ± 1.8 vs. 6 ± 1.6 , $p < 0.01$) and (2.2 ± 0.6 vs. 1.5 ± 0.6 , $p < 0.01$), a longer Ap–Am duration (≥ 20 ms), and a higher volume of the left atrium was noted in group A. The mean value of the pulmonary pressures was 37.9 ± 9 mm Hg in patients with scleroderma versus 25 ± 3 mm Hg for the control group ($p < 0.01$). There was no right ventricular dysfunction.

Conclusions. Cardiac involvement during systemic sclerosis precedes clinical expression. Echocardiography coupled with tissue Doppler and 2D strain are useful to detect these abnormalities at a subclinical stage of the disease.

Key words: systemic sclerosis, cardiac involvement, echocardiography, comparison

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 65–71

Introduction

The occurrence of cardiac involvement in systemic sclerosis (SSc) is an evolutionary turning point in this disease

and represents a major cause of morbidity and mortality from this systemic pathology. It appears that histological lesions of the heart in SSc would be much more frequent and earlier than clinical symptoms.

Address for correspondence: Meriem Drissa MD, Service de Cardiologie Adultes, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisia, e-mail: drissameriem@yahoo.fr

The aim of this study was to unmask any signs of left ventricular dysfunction in a subclinical stage of the disease of scleroderma by appreciating echocardiography systolic and diastolic function in asymptomatic patients with SSc, and to compare the echocardiographic findings in these patients to those with the results obtained in a control population.

Material and methods

A prospective descriptive and comparative study was conducted in the adult cardiology department of the Rabta Hospital from 2012 to 2017. This relatively long inclusion period was due to the difficulty of recruiting patients because of the rarity of this systemic disease, to which is added the imperative that these patients must be functionally asymptomatic and free from any other comorbidity.

Inclusion criteria:

- group A: 25 asymptomatic scleroderma patients without signs of heart failure who did not have other comorbidities that could interfere with left ventricular function;
- group B: 25 control and healthy subjects.

Exclusion criteria — patients with high blood pressure, diabetes, valvular heart disease, ischaemic heart disease.

Patients were examined using conventional echocardiography coupled with tissue Doppler and two-dimensional (2D) strain. Several parameters were collected and compared between the two groups, in particular: left

ventricular anatomic measurements (diameter, septum thickness), left ventricular function [ejection fraction (EF), Tei index, S wave at tissue Doppler, as well as global longitudinal strain] and diastolic function (mitral profile, E/E wave ratio, Vp, duration of the mitral wave minus the pulmonary wave, left atrium volume).

Statistical studies

We calculated simple frequencies and relative frequencies (percentages) for qualitative variables, means, medians and standard deviations (standard deviations) for quantitative variables. We used the chi-square test and the student test respectively for the comparison of two percentages and two averages. In all the statistical tests, the significance level was fixed at 0.05.

Results

Epidemiological data of the two groups are set out in Table 1.

Both groups A and B were free from comorbidities (e.g. arterial hypertension, diabetes, ischaemic heart disease). The diagnosis of SSc in our patients went back several years, with an average of 6.5 years. All our patients were treated with corticosteroids; 55% of patients received calcium channel blockers due to Raynaud's syndrome.

Anatomical features and left ventricular systolic function for both groups are set out in Table 2.

Table 1. Epidemiological characteristics of study population

Variable	Group A	Group B	p
Age, years	45 ± 7	43 ± 7	NS
Sex ratio (female)	0.8	0.8	NS
Body mass index [kg/m ²]	22 ± 1	24 ± 4	NS
Diabetes	5.6 ± 0.8	5.3 ± 0.6	NS
Systolic BP [mm Hg]	121 ± 1	117 ± 2	NS
Diastolic BP [mm Hg]	78 ± 5	72 ± 5	NS

BP — blood pressure; NS — not significant

Table 2. Anatomical features and left ventricular systolic function in both groups

Variable	Group A (25 patients)	Group B (25 patients)	p
LVEDd [cm]	47 ± 0.5	45 ± 0.5	0.1
SIV [cm]	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.2
PP [cm]	0.9 ± 0.15	0.8 ± 0.1	0.6
EF [%]	63 ± 3	64 ± 1	0.45
Tei index	0.6 ± 0.08	0.28 ± 0.07	< 0.01
Peak S velocity [cm/s]	5.6 ± 0.5	9.3 ± 0.5	< 0.01
GLS [%]	-11 ± 0.4	-18 ± 0.3	< 0.01

LVEDd — left ventricular end-diastolic diameter; IVS — interventricular septum; LVPW — left ventricular posterior wall; EF — ejection fraction; GLS — global longitudinal strain

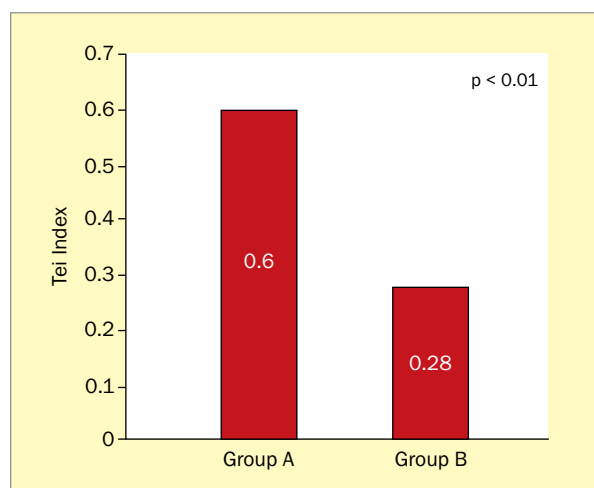


Figure 1. Comparison of Tei index between groups

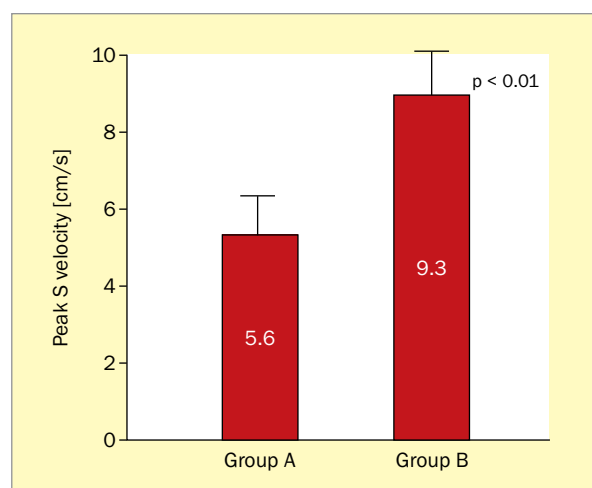


Figure 2. Comparison of peak S velocity between groups

Left ventricular diameter measurements and septum thickness were normal and comparable between the groups. The Tei index in the group of scleroderma patients was 0.6 ± 0.08 . This was significantly higher than in the control group which was 0.28 ± 0.07 (Figure 1). This suggests the existence of an attributable left ventricular dysfunction during SSc that will have to be apprehended by other ultrasound methods.

The left ventricular ejection fraction was also comparable between the groups. The peak of systolic velocities S at the mitral annulus measured by the tissue Doppler mode (DTI) and the global longitudinal strain was definitely lowered in group A compared to group B, attesting to latent left ventricular systolic dysfunction in our scleroderma patients in the subclinical stage (Figures 2, 3).

The study of the diastolic function of the left ventricle is set out in Table 3. The analysis of the parameters of the diastolic function by the pulsed Doppler mode shows no significant differences between the groups with respect to velocity peaks, protodiastolic E, end-diastolic A, or E/A ratio. A normal or pseudo-normal filling pattern was found in 82% of patients in group A and in 93% of group B.

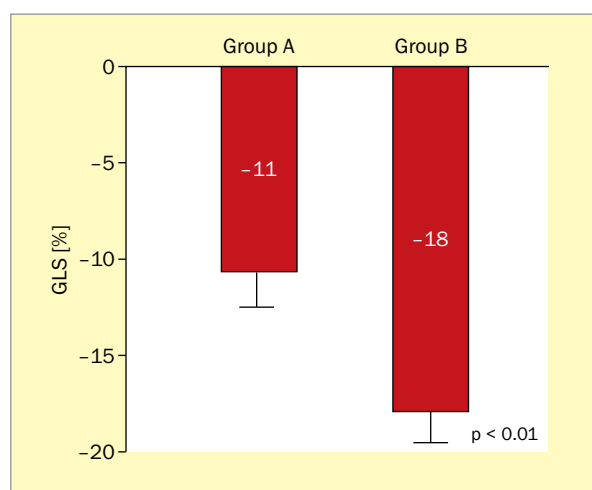


Figure 3. Comparison of global longitudinal strain (GLS) between groups

A significant difference between the groups was found concerning combined indices (E/Vp, E/Ea ratio, and left atrial volume; Figures 4–7).

Table 3. Features of diastolic left ventricular function

Variable	Group A	Group B	p
Peak E velocity [cm/s]	89 ± 14	87 ± 16	0.6
Peak A velocity [cm/s]	65 ± 12	64 ± 16	0.4
E/A ratio	1.46 ± 0.3	1.32 ± 0.4	0.3
E/Vp ratio	2.3 ± 0.6	1.3 ± 0.6	< 0.01
Am–Ap duration [ms]	0	> 20	< 0.01
Peak velocity at mitral annulus Ea [cm/s] TD	7.0 ± 1.2	$11. \pm 1.4$	< 0.01
E/Ea ratio	12.71 ± 1.8	7.9 ± 1.4	< 0.01
Volume of left atrium [mL/m ²]	37.2 ± 9	25 ± 3	< 0.01

TD – tissue Doppler

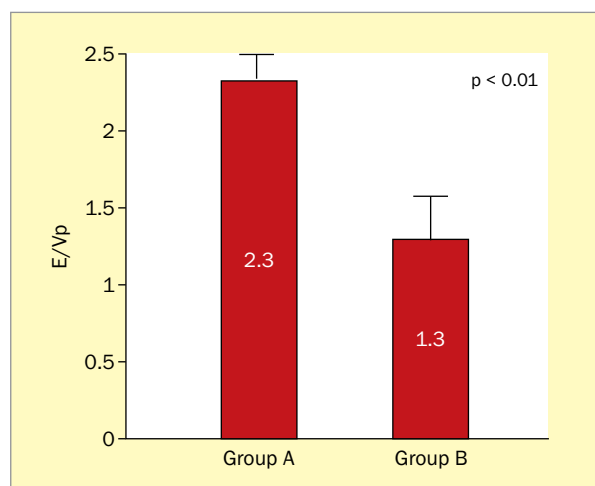


Figure 4. Comparison of E/Vp between groups

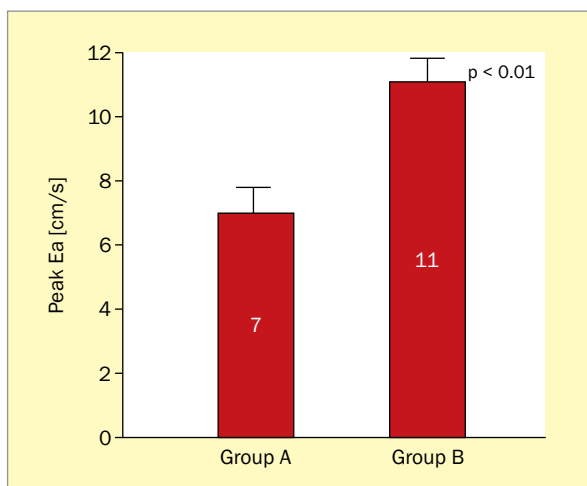


Figure 5. Comparison of Ea between groups

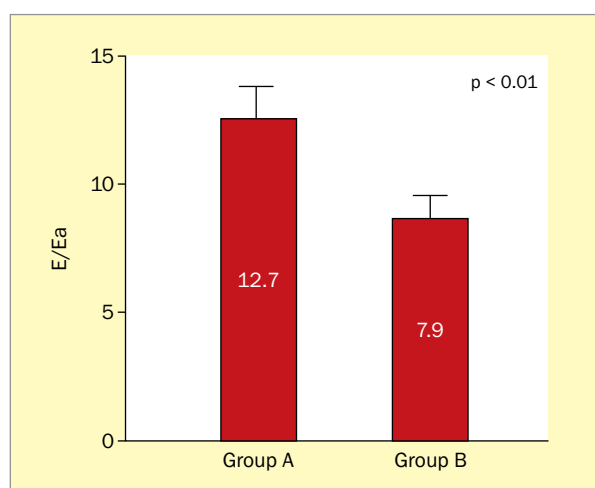


Figure 6. Comparison of E/Ea between groups

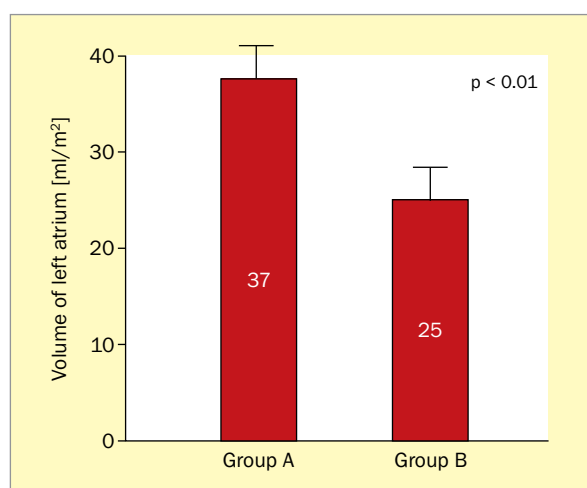


Figure 7. Comparison of volume of left atrium between groups

The elevation of pulmonary arterial pressures is one of the echocardiographic abnormalities found in our scleroderma patients. The mean value pulmonary pressures were 37 ± 9 mm Hg for group A versus 25 ± 3 mm Hg for group B ($p < 0.01$). However, this relative pulmonary hypertension was not important, explaining the absence of functional impairment especially in our scleroderma patients. Moreover, there was no dysfunction of the right ventricle in both groups.

Discussion

Systemic sclerosis is a generalised disease of interstitial and vascular connective tissue associated with abnormalities of the immune system (autoimmune disease) leading to fibrosis. The disease usually begins between the ages

of 40 and 60 [1]. The average age of our patients was 45 ± 7 years. Women are more frequently affected than men (sex ratio 8/10) [1], and this predominance was found in our study. Cardiac involvement in SSc is multiple and not very specific [2]. Lesion of pericardium and valves may occur but myocardial involvement is preponderant. This seems to be due to the combination of several mechanisms: myocardial ischaemia in relation to coronary vasospasm, myocardial fibrosis, and obliteration of the coronary microcirculation or an alteration of the capillary bed, all contributing to myocardial dysfunction [3].

Cardiac involvement is usually asymptomatic, which is why its prevalence is underestimated: 8–28% depending on the studies [4]. Postmortem studies have reported myocardial involvement in 50–89% of subjects with SSc [5]. Indeed Angelo [5], in his autopsy series including

58 patients, showed myocardial fibrosis in 81% of patients, while only 16% had cardiac manifestations during their lifetime. Histological and echocardiographic cardiac involvement precedes clinical expression, hence the interest in performing echocardiography in subjects with scleroderma to detect abnormalities of systolic and diastolic function that may appear several years before causing clinical signs [6]. Several studies [7, 8] have not noted a change in the anatomical features of the left ventricle (LV) during scleroderma. In our series, the values of anatomical parameters of LV were normal and comparable between the groups.

Myocardial involvement in SSc affects more often diastolic than systolic function. Indeed several studies have demonstrated that scleroderma patients have a normal EF: the mean EF was 69.5% in the Candella study [9], 66.9% in the Meunes study [6], and 67.4% in the Plazak series [10]. In our series, the ejection fraction in patients with scleroderma was normal and comparable to the control group, with an average EF of 64%.

Tissue Doppler, by studying systolic velocities S at the mitral annulus, is more reliable than EF for the detection of early LV systolic dysfunction [11]. It therefore appears much more sensitive than conventional ultrasound [12]. This notion has been reported in several studies that have shown that despite a normal ejection fraction, there is a decrease in LV contractility in scleroderma patients detected by the study of tissue Doppler velocities. This attests to the existence of an early systolic dysfunction underestimated by echocardiography. In our series, although left ventricular ejection fraction (LVEF) was normal in patients with SSc, early systolic dysfunction was detected by a low value of the peak velocity of S measurement at the tissue Doppler.

Studies on the contribution of D2 strain in scleroderma patients are very rare. However, some authors have shown by an analysis of radial or longitudinal myocardial function its performance in the detection of systolic and early dysfunction of LV. This method was used by Coucelo [13], who studied the segments reflecting displacement of longitudinal fibres in scleroderma patients. He found a correlation between the deterioration of systolic and diastolic function in the studied segments and the degree of fibrosis. Edoardo Rosato similarly noted in his study of 76 scleroderma patients abnormalities in longitudinal fibres in 23% versus 8% in the function of radial fibres. In our series, GLS was altered in our scleroderma patients.

Myocardial involvement is much more often a diastolic lesion than a systolic one. This constitutes the essential manifestation of the primary cardiomyopathy of the SSc [4]. The transmural profile usually described in scleroderma patients is a type anomaly of relaxation. A mitral profile type I was found in 42% of sclerodermic patients in the study by Valentini [8]. A restrictive profile has also been reported

in the literature, but its frequency was lower; Fernandes [15] in a study with endomyocardial biopsies in asymptomatic patients without evidence of heart failure and excluding patients with hypertension, LV hypertrophy, and LV systolic dysfunction, found abnormality in the disposition of the patient collagen in 94%, indicating the almost constant myocardial involvement due to this fibrosis. Candell-Riera et al. [9] supports this view, noting in his study that diastolic dysfunction found in scleroderma patients persisted after adjustment for blood pressure, heart rate, age, valvulopathy, and pericardial effusion [16]. This confirms primary myocardial involvement in SSc.

In our study, the 25 patients were completely asymptomatic without any clinical signs of heart failure and were free from any comorbidity that could interfere with the function of LV. We did not notice anomalies in the mitral profile. It can be concluded that diastolic dysfunction is certainly common, but may simply be due to associated comorbidities and not to primary myocardial involvement. In addition, diastolic alteration specifically related to scleroderma can only be discussed once other possible causes of diastolic dysfunction have been ruled out.

All studies highlight the limitations of evaluating diastolic function on transmitral flow alone, hence the contribution of tissue pulsed Doppler as a non-invasive method in the study of diastolic function at a subclinical stage. Indeed, by the Ea peak measurement on the septal side of the mitral annulus to the tissue Doppler, Can [17] noted in patients with scleroderma a decrease in Ea compared to a control group, thus signalling early diastolic dysfunction. In our series, the tissue Doppler indicated a decrease in the value of Ea in scleroderma patients compared to the control group and confirmed eventual diastolic dysfunction. Another index of evaluating LV pressure was the E/Ea ratio. In fact, Can [17] calculated this ratio in a group of scleroderma patients and a healthy group. This ratio was higher in the group of patients, pointing to a rise in LV filling pressure. Our results are similar.

The duration of Ap-Am, E/Vp, and volume of the left atrium have not been the subject of many studies in the various series published in the literature. Most studies have been based on mitral flow analysis, velocity peak Ea measurement at the mitral annulus to tissue Doppler, and E/Ea ratio calculation. The values of these parameters were altered in our series, pointing to a rise in filling pressure.

The exact prevalence of pulmonary artery hypertension (PAH) during SSc has been debated, but is within the range of 8–12% [18]. According to the new classification proposed at the Third World Congress, pulmonary hypertension during SSc can be either a PAH associated with systemic sclerosis or pulmonary arterial hypertension secondary to pulmonary fibrosis [19]. PAH was observed in our patients but it was not important, which also explains the lack of functional impairment especially in our scleroderma patients.

Although diastolic dysfunction of the left ventricle, and to a lesser extent systolic dysfunction, has been well studied in scleroderma patients, right ventricular function has not been studied extensively [20].

Limitations of the study

The small size of our population is the main limitation of our work. Further single or multi-centre studies including a larger number will improve the validity of our results.

We have not also developed the contribution of this echocardiographic study in the decision as to whether or not to prescribe treatment in a totally asymptomatic scleroderma patient.

Conclusion

Our patients with scleroderma were completely asymptomatic and without any clinical signs of heart failure, but the comparative study with a healthy population has identified (by echocardiography coupled with tissue Doppler and 2D strain) the presence of a latent subclinical cardiac involvement in SSc. Diagnosis of its anomalies allows for an appropriate therapeutic approach (vasodilatory drugs) to early vasospastic and reversible abnormalities of early myocardial disease observed in scleroderma.

Conflict(s) of interest

The authors declare no conflict of interest.

Streszczenie

Wstęp. Zajęcie serca w twardzinie układowej (SSc) jest główną przyczyną chorobowości i śmiertelności oraz stanowi punkt zwrotny w przebiegu choroby.

Celem pracy jest opisanie obrazu echokardiografii u niewykazujących objawów chorych z SSc i porównanie z wynikami uzyskanymi w populacji kontrolnej, by wykryć subkliniczny proces chorobowego w sercu w przebiegu twardziny SSc.

Materiał i metody. Badanie prospektywne przeprowadzono w latach 2012–2017. Pacjentów podzielono na dwie grupy: grupa A składała się z 25 chorych z bezobjawową SSc bez chorób współistniejących, grupę B utworzono z 25 zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną. W obu grupach przeprowadzono badania echokardiograficzne z dopplerowskim obrazowaniem tkanek i badaniem odkształcenia miokardium w obrazowaniu dwuwymiarowym (2D strain).

Wyniki. Średnia wieku pacjentów wynosiła 45 ± 7 lat. Współczynnik płci wynosił 0,8. Grupa kontrolna była podobna pod względem charakterystyki epidemiologicznej do grupy chorych na SSc. Parametry anatomiczne lewej komory i frakcja wyrzutowa były prawidłowe i porównywalne w obu grupach, natomiast wskaźnik Tei był istotnie wyższy w grupie A ($0,8 \pm 0,04$ vs. $0,28 \pm 0,07$; $p < 0,01$). Maksymalna prędkość ruchu miokardium S w tkankowej echokardiografii dopplerowskiej była zmniejszona w grupie A w porównaniu z grupą B ($5,6 \pm 0,5$ vs. $9,30 \pm 0,5$; $p < 0,01$). Również globalne odkształcenie podłużne było mniejsze u chorych na SSc ($-11 \pm 0,4$ vs. $-18 \pm 0,3$; $p < 0,01$). Nie stwierdzono istotnej różnicy w wartości współczynnika E/A, jednak w grupie A wykryto dysfunkcję rozkurczową lewej komory na podstawie wyższych współczynników E/Ea i E/Vp niż w grupie B (odpowiednio $13 \pm 1,8$ vs. $6 \pm 1,6$; $p < 0,01$ i $2,2 \pm 0,6$ vs. $1,5 \pm 0,6$; $p < 0,01$). Ponadto w grupie A zaobserwowano dłuższy czas trwania Ap–Am (≥ 20 ms) oraz większą objętość lewego przedsionka. Średnia wartość ciśnienia w tętnicy płucnej wynosiła $37,9 \pm 9$ mm Hg u pacjentów z SSc i 25 ± 3 mm Hg w grupie kontrolnej ($p < 0,01$). Nie stwierdzono dysfunkcji prawej komory.

Wnioski. Zajęcie serca w przebiegu SSc poprzedza pojawienie się objawów. Badanie echokardiograficzne z doplerem tkankowym i ocena odkształcenia miokardium w obrazowaniu 2D są pomocne w wykrywaniu zmian w subklinicznym stadium choroby.

Słowa kluczowe: twardzina układowa, zajęcie serca, echokardiografia, porównanie

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 65–71

References

1. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002; 81(2): 139–153, indexed in Pubmed: [11889413](#).
2. Allanore Y, Kahan A. L'atteinte cardiaque de la sclérodémie systémique. *La Presse Médicale*. 2006; 35(12): 1938–1942, doi: [10.1016/s0755-4982\(06\)74928-4](#).
3. Beranek JT. Pathogenesis of heart fibrosis in systemic sclerosis. *Int J Cardiol*. 2001; 80(2–3): 261–262, doi: [10.1016/s0167-5273\(01\)00490-9](#), indexed in Pubmed: [11676389](#).

4. André K. L'atteinte myocardique primitive de la sclérodémie systémique. *Bull Acad Méd.* 2011; 195(1): 69–77.
5. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, et al. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med.* 1969; 46(3): 428–440, indexed in Pubmed: [5780367](#).
6. Meune C, Avouac J, Wahbi K, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: a controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(6): 1803–1809, doi: [10.1002/art.23463](#), indexed in Pubmed: [18512815](#).
7. Maione S, Valentini G, Giunta A, et al. Evaluation of cardiac structures and function in systemic sclerosis by Doppler echocardiography. *Cardiology.* 1991; 79(3): 165–171, doi: [10.1159/000174876](#), indexed in Pubmed: [1769033](#).
8. Valentini G, Vitale DF, Giunta A, et al. Diastolic abnormalities in systemic sclerosis: evidence for associated defective cardiac functional reserve. *Ann Rheum Dis.* 1996; 55(7): 455–460, indexed in Pubmed: [8774164](#).
9. Candell-Riera J, Armadans-Gil L, Simeón CP, et al. Comprehensive noninvasive assessment of cardiac involvement in limited systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1996; 39(7): 1138–1145, doi: [10.1002/art.1780390710](#), indexed in Pubmed: [8670322](#).
10. Plazak W, Zabinska-Plazak E, Wojas-Pelc A, et al. Heart structure and function in systemic sclerosis. *Eur J Dermatol.* 2002; 12(3): 257–262, indexed in Pubmed: [11978567](#).
11. Allano Y, Meune C, Vignaux O, et al. Bosentan increases myocardial perfusion and function in systemic sclerosis: a magnetic resonance imaging and tissue-Doppler echography study. *J Rheumatol.* 2006; 33(12): 2464–2469, indexed in Pubmed: [17080515](#).
12. Uematsu M, Nakatani S, Yamagishi M, et al. Usefulness of myocardial velocity gradient derived from two-dimensional tissue Doppler imaging as an indicator of regional myocardial contraction independent of translational motion assessed in atrial septal defect. *Am J Cardiol.* 1997; 79(2): 237–241, doi: [10.1016/s0002-9149\(97\)89292-2](#), indexed in Pubmed: [9193038](#).
13. Coucelo J, Azevedo J, Felizardo A, et al. Myocardial architecture, texture and left ventricular heterogeneity in the pulsed Doppler tissue imaging pattern. *Rev Port Cardiol.* 2000; 19(2): 217–224, indexed in Pubmed: [10763351](#).
14. Rosato E, Maione S, Vitarelli A, et al. Regional diastolic function by tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis: correlation with clinical variables. *Rheumatol Int.* 2008; 29(8): 913–919, doi: [10.1007/s00296-008-0827-x](#).
15. Fernandes F, Ramires FJ, Arteaga E, et al. Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: an endomyocardial biopsy study. *J Card Fail.* 2003; 9(4): 311–317, doi: [10.1054/jcaf.2003.51](#), indexed in Pubmed: [13680552](#).
16. Ferri C, Bello VDi, Martini A, et al. Heart involvement in systemic sclerosis: an ultrasonic tissue characterisation study. *Ann Rheum Dis.* 1998; 57(5): 296–302, doi: [10.1136/ard.57.5.296](#).
17. Can I, Onat AM, Aytemir K, et al. Detecting subclinical biventricular impairment in scleroderma patients by use of pulsed-wave tissue Doppler imaging. *Tex Heart Inst J.* 2009; 36(1): 31–37, indexed in Pubmed: [19436783](#).
18. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(9): 1023–1030, doi: [10.1164/rccm.200510-16680C](#), indexed in Pubmed: [16456139](#).
19. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(11): 1088–1093, indexed in Pubmed: [14583573](#).
20. de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32(4): 948–954, doi: [10.1016/s0735-1097\(98\)00337-4](#), indexed in Pubmed: [9768716](#).

Wada serca typu *criss-cross heart* współwystępująca z malpozycją wielkich naczyń i dektrokardią – kompleksowe leczenie złożonej wrodzonej wady układu sercowo-naczyniowego o rzadkiej morfologii

Criss-cross heart, dextrocardia and transposition of the great arteries – comprehensive management of a complex cardiovascular defect and rare morphology

Julia Haponiuk¹, Maciej Chojnicki¹ , Katarzyna Leszczyńska² , Konrad Paczkowski¹ ,
Mariusz Steffens¹, Anna Romanowicz-Sołtyszewska¹ , Marta Paśko-Majewska¹ ,
Monika Opacian-Bojanowska¹ , Katarzyna Gierat-Haponiuk³ ,
Paweł Macko¹, Ireneusz Haponiuk^{1, 3} 

¹Oddział Kardiologii Dziecięcej Szpital św. Wojciecha w Gdańsku–Zaspie, Copernicus PL

²Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

³Katedra Zdrowia i Nauk Biologicznych Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu im. Jędrzeja Śniadeckiego w Gdańsku

Streszczenie

Wrodzona wada serca (CHD) typu *criss-cross heart* (CCH) współwystępująca ze skrzyżowaniem napływów przedsionkowo-komorowych jest bardzo rzadką, złożoną odmianą anatomiczną polegającą na nieprawidłowej rotacji komór wokół długiej osi serca. Częstość występowania tej anomalii stanowi mniej niż 0,1% wszystkich CHD. U pacjentów z CCH stwierdza się również ubytki w przegrodzie międzykomorowej (VSD), malpozycję wielkich naczyń, podwójny odpływ i/lub hipoplazję prawej komory (RV), stenozę tętnicy płucnej (PA) i hipoplazję zastawki trójdzielnej.

Zaprezentowano przypadek 7-miesięcznego niemowlęcia płci żeńskiej w trakcie etapowego leczenia kardiologicznego, po przeszłonej balonoplastyce zastawki płucnej oraz po operacyjnym, prawostronnym, zmodyfikowanym zespoleniu systemowo-płucnym metodą Blalock-Tsussig (BT dex) w okresie noworodkowym.

Wadę serca rozpoznano prenatalnie oraz potwierdzono po urodzeniu. W badaniu echokardiograficznym uwidoczniono CHD typu CCH – skrzyżowanie napływów oraz nieprawidłowe połączenia przedsionkowo-komorowe (RV połączona przez zastawkę trójdzielną z lewym przedsionkiem i lewa komora połączona przez zastawkę mitralną z prawym przedsionkiem). Ponadto stwierdzono zwężenie zastawkowe i podzastawkowe PA (gradient RV/PA ok. 90 mm Hg), rozległy VSD, malpozycję wielkich naczyń (aorta odchodząca z RV i PA znad VSD) oraz drożne zespolenie BT dex. Niemowlę nie wykazywało cech duszności mimo lekkiej sinicy, a jego rozwój psychoruchowy był adekwatny do wieku. Po diagnostycznym cewnikowaniu serca w krążeniu pozaustrojowym wykonano operację dwukierunkowego zespolenia Glenna (zespolenie żyły głównej górnej z prawą PA), z usunięciem zespolenia BT dex i zamknięciem pnia PA. Zabieg przebiegł bez powikłań.

Ponad 90% przypadków CHD typu *criss-cross* występuje w lewostronnym położeniu serca, a współwystępowanie malpozycji wielkich naczyń i dektrokardii, według najlepszej wiedzy autorów, to drugi taki opisany przypadek. Mimo rzadkości występowania odmiany anatomicznej zawsze powinny być brane pod uwagę, zwłaszcza podczas prenatalnej diagnostyki klinicznej, i precyzyjnie zdefiniowane w okresie kwalifikacji do leczenia operacyjnego.

Słowa kluczowe: *criss-cross heart*, dektrokardia, malpozycja wielkich naczyń, wrodzone wady serca, kardiologia dziecięca

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 72–75

Wstęp

Powszechny rozwój diagnostyki prenatalnej spowodował zwiększenie liczby żywych urodzeń noworodków z wrodzoną wadą serca (CHD, *congenital heart defect*), osiągając liczbę 9410 na 1000 urodzeń w latach 2010–2017 [1]. Wrodzona wada serca typu *criss-cross heart* (CCH) współwystępująca ze skrzyżowaniem napływów przedsionkowo-komorowych (AV, *atrioventricular*) jest bardzo rzadką, złożoną odmianą anatomiczną, w której, podczas rozwoju płodu wskutek nieprawidłowej rotacji komór wokół długiej osi serca, przemieszczeniu ulega koniuszek serca, a podstawa serca i zastawki AV pozostają na miejscu. [2, 3]. Według aktualnych danych częstość występowania tej wady to mniej niż 0,1% wszystkich CHD oraz nie więcej niż 8 przypadków na milion żywych urodzeń [4, 5]. *Criss-cross heart* można zaobserwować w trzech postaciach: pełnej transpozycji (z ang. *dextro-transposition of great arteries*), skorygowanej transpozycji (z ang. *levo-ttransposition of great arteries*) oraz w funkcjonalnie prawidłowych sercach. Fizjologia oraz występujące objawy zależą od obecności i stopnia skrzyżowania drogi napływu, morfologii połączenia AV, jak również od współwystępujących wad serca [5].

U pacjentów z CCH najczęściej stwierdza się współwystępujące ubytki w przegrodzie międzykomorowej (VSD, *ventricular septal defect*), malpozycję wielkich naczyń, podwójny odpływ i/lub hipoplazję prawej komory (RV, *right ventricle*), stenozę tętnicy płucnej (PA, *pulmonary artery*) i hipoplazję zastawki trójdzielnej [4]. Postępowanie terapeutyczne w przypadku CCH zależy od możliwości zachowania funkcji obu komór serca, natomiast zazwyczaj stosuje się kardiokiruragiczne leczenie szlakiem fizjologicznej palacji w celu osiągnięcia funkcjonalnej pojedynczej komory systemowej [6].

Opis przypadku

W niniejszej pracy zaprezentowano przypadek 7-miesięcznego niemowlęcia płci żeńskiej z CHD pod postacią CCH w trakcie etapowego leczenia metodą fizjologicznej palacji — szlakiem pojedynczej komory. Pacjentka z CHD rozpoznana prenatalnie urodziła się siłami natury w 38. tygodniu ciąży, uzyskała 10 punktów w skali Apgar, a proces adaptacji przebiegł bez powikłań. Po urodzeniu wykonano przezskórną balonoplastykę zastawki płucnej oraz prawostronne, zmodyfikowane zespolenie systemowo-płucne metodą Blalock-Taussig (BT *dex*) w okresie noworodkowym.

W dalszej obserwacji w badaniu echokardiograficznym potwierdzono CHD typu CCH — skrzyżowanie napływów oraz nieprawidłowe połączenia AV (RV połączona przez zastawkę trójdzielną z lewym przedsionkiem i lewa komora połączona przez zastawkę mitralną z prawym przedsionkiem). Ponadto stwierdzono zwężenie zastawkowe i podzastawkowe PA

(gradient RV/PA ok. 90 mm Hg), rozległy VSD, malpozycję wielkich naczyń (aorta odchodząca z RV i PA znad VSD) oraz drożne zespolenie BT *dex* (ryc. 1A i 1B). Niemowlę nie wykazywało cech duszności mimo lekkiej sinicy, a rozwój psychoruchowy dziecka był adekwatny do wieku. Po diagnostycznym cewnikowaniu serca pacjentkę zakwalifikowano do dalszego leczenia kardiokiruragicznego (ryc. 1C). W krążeniu pozaustrojowym wykonano operację dwukierunkowego zespolenia Glenna (zespolenie żyły głównej górnej z prawą PA). Podczas zabiegu usunięto zespolenie BT *dex* i zamknięto pień PA. Zabieg oraz okres pooperacyjny przebiegły bez powikłań (ryc. 1D).

Dyskusja

Ponad 90% przypadków wady wrodzonej typu CCH występuje w lewostronnym położeniu serca, a współwystępowanie malpozycji wielkich naczyń i dekstrokardii, według najlepszej wiedzy autorów, to po publikacji Kasar i wsp. drugi taki opisany przypadek.

Wybór postępowania w przypadku CCH zależy od wnikliwej oceny indywidualnej morfologii wady oraz jej hemodynamiki, a ostateczną decyzję determinuje możliwość zachowania funkcji obu komór serca. Rozważa się możliwość docelowego wykonania takich procedur, jak procedura Rastelli, operacja Jatene'a, zespolenie Glenna czy wytworzenie centralnego zespolenia systemowo-płucnego (ang. *central shunt*). Analiza kilku przypadków dorosłych pacjentów z wadą serca o morfologii CCH wskazuje jednak, że *follow-up* zależy głównie od manifestacji klinicznej, diagnozowanej jako pierwotne zaburzenia hemodynamiki, oraz od kompleksowego zaopatrzenia kardiokiruragicznego. Zdecydowanie mniejsze znaczenie ma zasadnicza anatomia wady podstawowej [7].

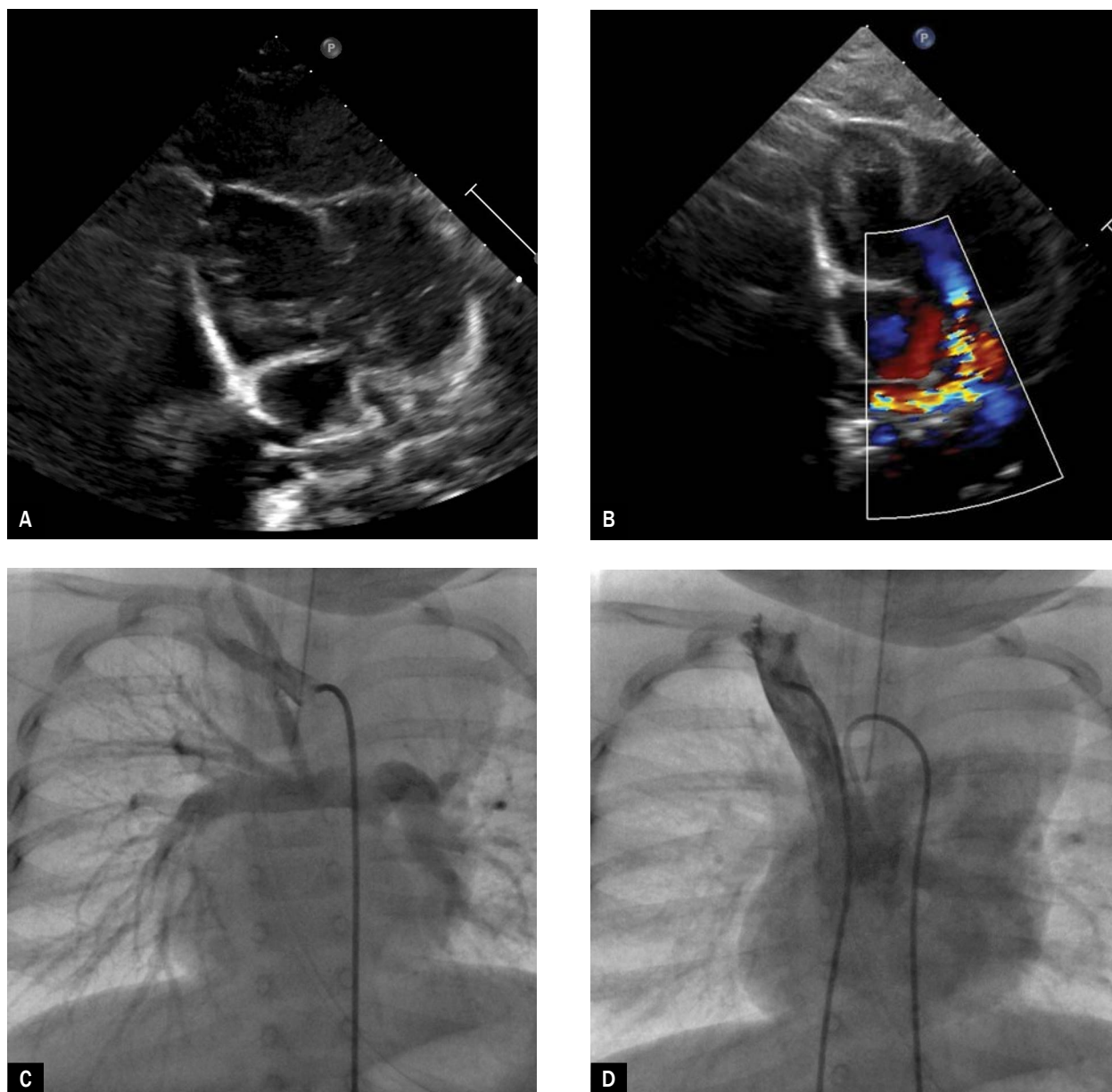
Badanie echokardiograficzne pozwala wysunąć podejrzenie CHD pod postacią CCH, szczególnie jeśli nie można uwidocznzić równoległego ustawienia zastawek AV ani napływów komór oraz gdy obu tych zastawek nie można spontanicznie zwizualizować jednocześnie w 4-jamowej projekcji koniuszkowej [5]. Co więcej, w diagnostyce CCH opisuje się również wykorzystanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) w celu dokładnej oceny morfologii wady przed zabiegiem [8].

Wnioski

Mimo rzadkości występowania odmiany anatomicznej zawsze powinny być brane pod uwagę, zwłaszcza podczas prenatalnej diagnostyki klinicznej, i precyzyjnie zdefiniowane w okresie kwalifikacji do leczenia operacyjnego.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.



Rycina 1A. Badanie echokardiograficzne, projekcja podżebrna (oś krótka): przedsionek o morfologii prawego przedsionka połączony zastawką trójdzielną z lewą komorą oraz przedsionek o morfologii lewego przedsionka połączony zastawką mitralną z prawą komorą; **B.** Badanie echokardiograficzne, projekcja koniskowa 5-jamowa: stenoza tętnicy płucnej (PA, *pulmonary artery*). **C.** Diagnostyczne cewnikowanie serca: napływ z prawej tętnicy podobojczykowej przez drożne zespolenie systemowo-płucne metodą Blalock-Tsussig do PA; **D.** Poperacyjne cewnikowanie serca: napływ z żyły głównej górnej do tętnic płucnych, dekstrokardia — koniuszek serca skierowany w prawą stronę

Abstract

The criss-cross heart congenital defect (CHD) concomitant with transposition of the great arteries has an incidence of less than 0.1% of all inherited heart anatomy abnormalities. It derives from the anomaly of cardiac rotation around its long axis after ventricular septation, and results in an atypical relation between the ventricles and the atria. Furthermore, such patients may also present with ventricular septal defect (VSD), large vessel malposition, double outflow and/or right ventricular hypoplasia (RV), pulmonary artery stenosis (PA), and tricuspid valve hypoplasia.

Its management is determined by the potential to preserve the function of both ventricles, although usually single-ventricle repair is applied.

A 7-month-old patient after a transcatheter pulmonary balloon valvuloplasty and a surgical unilateral modified Blalock-Taussig (BT) shunt was admitted to the paediatric cardiac surgery department for further treatment.

CHD had been diagnosed prenatally and confirmed after birth. Echocardiographic study revealed dextrocardia and a criss-cross heart pathology with discordant atrioventricular (AV) and ventriculoarterial relations. Intracardiac pathology was concomitant with transposition of the great arteries [aorta originating from the RV, and PA from above the VSD], subvalvular and valvular pulmonary stenosis (gradient RV/PA approx. 90 mmHg), and unobstructed BT shunt. Systemic cyanosis was not observed, and the child's mental and physical development was undisturbed. After diagnostic catheterisation, the patient was referred for further surgery.

Using extracorporeal circulation, a bidirectional Glenn anastomosis was performed, and the BT shunt as well as the PA were closed and dissected. The postoperative course was uncomplicated.

More than 90% of criss-cross hearts co-occur with levocardia. Concomitance with AV-related transposition of the great arteries and dextrocardia, to the best of our knowledge, is here described in the literature for only the second time. Thus, the diagnosis of a rare congenital heart defect should be always considered, especially in prenatal diagnostics, and precisely defined during qualification for further surgical treatment.

Key words: criss-cross heart, dextrocardia, transposition on the great arteries, congenital heart defects, paediatric cardiac surgery

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 72–75

Piśmiennictwo

1. Liu Y, Chen S, Zühlke L, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.* 2019; 48(2): 455–463, doi: [10.1093/ije/dyz009](https://doi.org/10.1093/ije/dyz009), indexed in Pubmed: [30783674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30783674/).
2. Anderson RH, Shinebourne EA, Gerlis LM. Criss-cross atrioventricular relationships producing paradoxical atrioventricular concordance or discordance. Their significance to nomenclature of congenital heart disease. *Circulation.* 1974; 50(1): 176–180, doi: [10.1161/01.cir.50.1.176](https://doi.org/10.1161/01.cir.50.1.176), indexed in Pubmed: [4835263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4835263/).
3. Manuel D, Ghosh G, Joseph G, et al. Criss-cross heart: transthoracic echocardiographic features. *Indian Heart J.* 2018; 70(1): 71–74, doi: [10.1016/j.ihj.2017.03.008](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.03.008), indexed in Pubmed: [29455791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29455791/).
4. Kasar T, Ayyıldız P, Türkvan A, et al. Criss-cross heart with dextrocardia and transposition of the great arteries: a rare pathology. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2016; 44(1): 91, doi: [10.5543/tkda.2015.00057](https://doi.org/10.5543/tkda.2015.00057), indexed in Pubmed: [26875142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26875142/).
5. Taksande AM. Echocardiographic recognition of a criss-cross heart with double outlet right ventricle. *Images Paediatr Cardiol.* 2013; 15(2): 3–7, indexed in Pubmed: [23847656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23847656/).
6. Danielson GK, Tabry IF, Ritter DG, et al. Surgical repair of criss-cross heart with straddling atrioventricular valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979; 77(6): 847–851, indexed in Pubmed: [374883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/374883/).
7. Hoffman P, Szymański P, Lubiszewska B, et al. Crisscross hearts in adults: echocardiographic evaluation and natural history. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(2): 134–140, doi: [10.1016/j.echo.2008.10.004](https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.10.004), indexed in Pubmed: [19056236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19056236/).
8. Cantinotti M, Bell A, Hegde S, et al. A segmental approach to criss-cross heart by cardiac MRI. *Int J Cardiol.* 2007; 118(3): e103–e105, doi: [10.1016/j.ijcard.2007.01.063](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.01.063), indexed in Pubmed: [17400312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17400312/).

Criss-cross heart, dextrocardia and transposition of the great arteries – comprehensive management of a complex cardiovascular defect and rare morphology

Julia Haponiuk¹, Maciej Chojnicki¹ , Katarzyna Leszczyńska² , Konrad Paczkowski¹ ,
Mariusz Steffens¹, Anna Romanowicz-Sołtyszewska¹ , Marta Paśko-Majewska¹ ,
Monika Opacian-Bojanowska¹ , Katarzyna Gierat-Haponiuk³ ,
Paweł Macko¹, Ireneusz Haponiuk^{1, 3} 

¹Department of Paediatric Cardiac Surgery, St. Adalbert Hospital, Gdańsk Zaspą, Poland

²Chair and Clinic of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of Gdańsk, University Clinical Centre in Gdańsk, Poland

³Department of Health and Biological Sciences, Jędrzej Śniadecki University of Physical Education and Sport in Gdańsk, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Haponiuk J, et al. Wada serca typu *criss-cross heart* współwystępująca z malpozycją wielkich naczyń i dekstro-kardią – kompleksowe leczenie złożonej wrodzonej wady układu sercowo-naczyniowego o rzadkiej morfologii. *Folia Cardiol.* 2020; 15(1): 72–75.

DOI: 10.5603/FC.2020.0009. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

The criss-cross heart congenital defect (CHD) concomitant with transposition of the great arteries has an incidence of less than 0.1% of all inherited heart anatomy abnormalities. It derives from the anomaly of cardiac rotation around its long axis after ventricular septation, and results in an atypical relation between the ventricles and the atria. Furthermore, such patients may also present with ventricular septal defect (VSD), large vessel malposition, double outflow and/or right ventricular hypoplasia (RV), pulmonary artery stenosis (PA), and tricuspid valve hypoplasia.

A 7-month-old patient after a transcatheter pulmonary balloon valvuloplasty and a surgical unilateral modified Blalock-Taussig (BT) shunt was admitted to the paediatric cardiac surgery department for further treatment.

CHD had been diagnosed prenatally and confirmed after birth. Echocardiographic study revealed dextrocardia and a criss-cross heart pathology with discordant atrioventricular (AV) and ventriculoarterial relations. Intracardiac pathology was concomitant with transposition of the great arteries [aorta originating from the RV, and PA from above the VSD], subvalvular and valvular pulmonary stenosis (gradient RV/PA approx. 90 mm Hg), and unobstructed BT shunt. Systemic cyanosis was not observed, and the child's mental and physical development was undisturbed. After diagnostic catheterisation, the patient was referred for further surgery. Using extracorporeal circulation, a bidirectional Glenn anastomosis was performed, and the BT shunt as well as the PA were closed and dissected. The postoperative course was uncomplicated.

More than 90% of criss-cross heart co-occur with levocardia and the concomitance with the AV-related transposition of the great arteries and dextrocardia, to the best of our knowledge, is the second described report in the literature. Thus, the diagnosis of a rare congenital heart defect should be always considered, especially in prenatal diagnostics, and precisely defined during qualification for further surgical treatment.

Key words: criss-cross heart, dextrocardia, transposition of the great arteries, congenital heart defects, paediatric cardiac surgery

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 76–79

Introduction

The recent, global development of prenatal diagnostics has resulted in an increased number of live births of neonates with a congenital heart defect (CHD). Between 2010 and 2017, that number reached 9,410 per 10,000 births [1]. A criss-cross heart (CCH)-type congenital heart defect comorbid with atrioventricular (AV) cross-flow is an extremely rare and complex anatomical defect in which, during foetal development, the apex of the heart is displaced due to abnormal rotation of ventricles around the long axis of the heart, while the base of the heart and the AV valves remain fixed [2, 3]. According to current data, the incidence of this defect is less than 0.1% of all CHDs, and does not exceed 8/1,000,000 live births [4, 5]. Criss-cross heart can take one of three forms: complete transposition of the great arteries (also known as dextro-transposition of the great arteries); congenitally corrected transposition of the great arteries (also known as levo-transposition of the great arteries); and functionally normal heart. Physiology and symptoms depend on the inflow tracts crossing presence and degree, on the morphology of the AV connection, and on comorbid heart defects [5].

CCH patients most commonly present with ventricular septal defects (VSDs), transposition of the great arteries, double outlet and/or hypoplastic right ventricle (RV), pulmonary artery (PA) stenosis, and tricuspid valve hypoplasia [4].

Therapeutic management of CCH depends on whether it is possible to preserve the function of both heart ventricles; however, physiological palliative pathway cardiac surgery treatment aimed at achieving a single functional systemic ventricle is the most common approach [6].

Case report

A 7-month-old female presented with a CHD in the form of CCH currently undergoing a multistage palliative treatment, following a single ventricle pathway physiology. The patient was born via vaginal delivery, achieving Apgar score 10 and uncomplicated adaptation. The CHD was diagnosed prenatally and confirmed after delivery. Percutaneous pulmonary valvuloplasty and right-side modified Blalock-Taussig systemic-to-pulmonary shunt (BT dex) were performed after birth, during the neonatal period.

Follow-up echocardiography confirmed a CCH-type CHD – cross-flow and abnormal AV connections (RV connected via tricuspid valve to the left atrium and LV connected via mitral valve to the right atrium). In addition, the examination also showed valvular and subvalvular PA stenosis (RV/PA gradient approx. 90 mm Hg), massive VSD,

transposition of the great arteries (aorta originating from RV and PA from over the VSD), and unobstructed BT dex shunt as shown in Figure 1A and 1B. Despite slight cyanosis, the infant showed no signs of dyspnoea, the psychomotor development was adequate. After diagnostic heart catheterisation, the patient was admitted to the further cardiac surgery treatment (Figure 1C). Bidirectional Glenn procedure (superior vena cava to right PA shunt) was performed under extracorporeal circulation. During this procedure, the BT dex shunt was removed and the PA trunk was closed. The perioperative and postoperative course was uncomplicated (Figure 1D).

Discussion

More than 90% of cases of CCH-type congenital defect co-occur with levocardia. Concomitance with AV-related transposition of the great arteries and dextrocardia, to the best of our knowledge, is the second time described, after Kasar et al., in the literature.

The choice of procedure for CCH depends on a thorough assessment of the individual morphology of the defect and its haemodynamics. The final decision is determined by the possibility of both ventricles preservation. Possible procedures include: the Rastelli procedure, arterial (Jatene) switch procedure, Glenn shunt, or central systemic-to-pulmonary shunt formation. However, analysis of several cases of adult patients with a CCH morphology CCH indicates that clinical manifestation depended predominantly on the underlying hemodynamic abnormalities and the results of surgical management rather than on congenital criss-cross anatomy [7].

The diagnosis of CCH should be suspected in echocardiographic study when the parallel arrangement of the AV valves and ventricular inlets cannot be achieved, and the two valves are not spontaneously visualised on apical 4 chamber view [5]. In addition, diagnostic procedures for CCH also describe the use of magnetic resonance imaging (MRI) to accurately assess morphology of the defect before surgery [8].

Conclusions

To conclude, the diagnosis of a rare congenital heart defect should be always considered, especially in prenatal diagnostics, and precisely defined during qualification for further surgical treatment.

Conflict(s) of interest

The authors declare no conflict of interest.

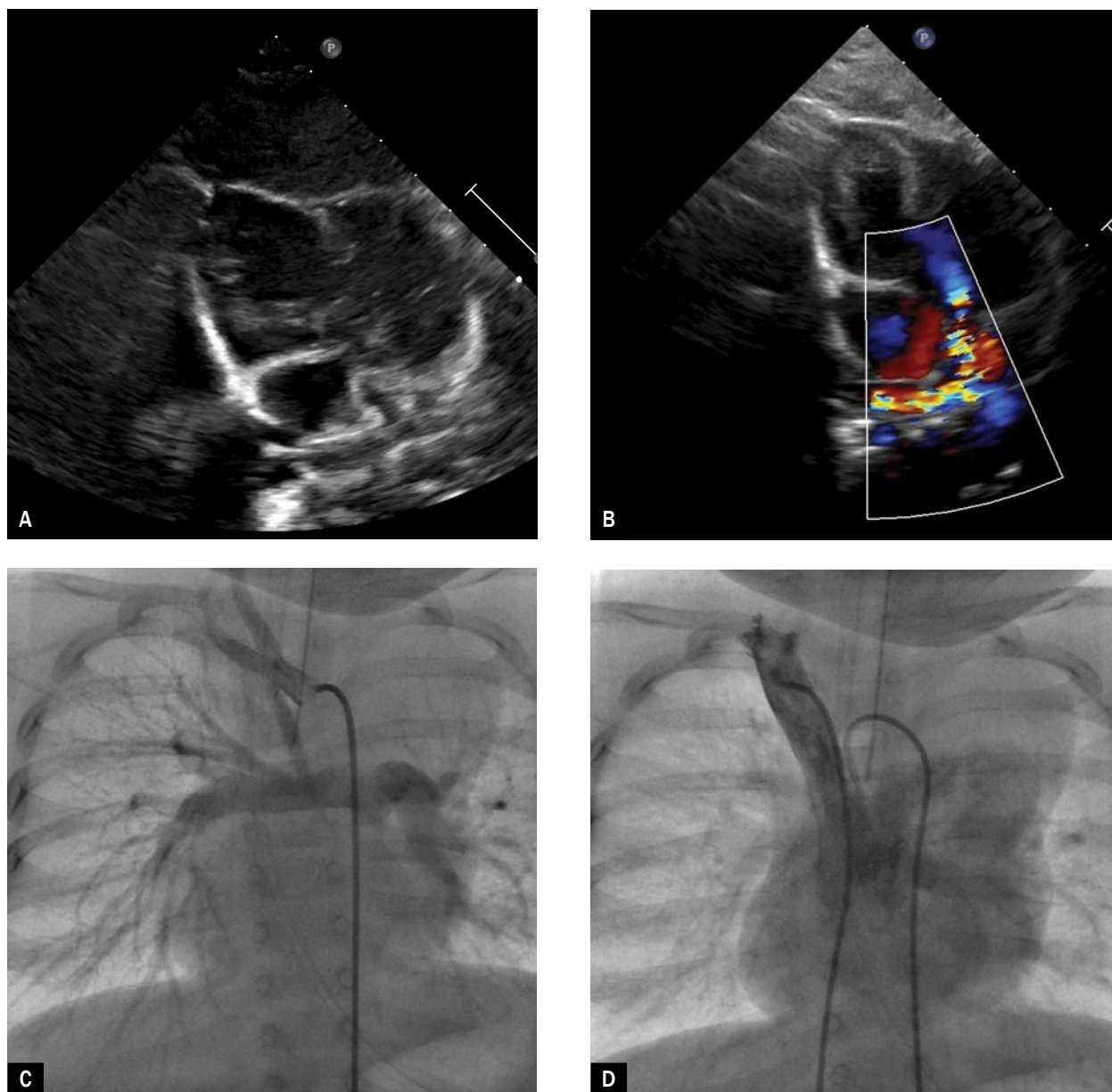


Figure 1A. Echocardiography, subcostal view (short axis): atrium with right atrial morphology connected via tricuspid valve to left ventricle and atrium with left atrial morphology connected via mitral valve to right ventricle; **B.** Echocardiography, apical 5-chamber view: pulmonary artery (PA) stenosis; **C.** Diagnostic cardiac catheterisation: inflow from right subclavian artery via unobstructed modified Blalock-Taussig systemic-to-pulmonary shunt to PA; **D.** Post-operative cardiac catheterisation: inflow from superior vena cava to pulmonary arteries, dextrocardia – apex of heart oriented right

References

1. Liu Y, Chen S, Zühlke L, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.* 2019; 48(2): 455–463, doi: [10.1093/ije/dyz009](https://doi.org/10.1093/ije/dyz009), indexed in Pubmed: [30783674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30783674/).
2. Anderson RH, Shinebourne EA, Gerlis LM. Criss-cross atrioventricular relationships producing paradoxical atrioventricular concordance or discordance. Their significance to nomenclature of congenital heart disease. *Circulation.* 1974; 50(1): 176–180, doi: [10.1161/01.cir.50.1.176](https://doi.org/10.1161/01.cir.50.1.176), indexed in Pubmed: [4835263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4835263/).
3. Manuel D, Ghosh G, Joseph G, et al. Criss-cross heart: transthoracic echocardiographic features. *Indian Heart J.* 2018; 70(1): 71–74, doi: [10.1016/j.ihj.2017.03.008](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.03.008), indexed in Pubmed: [29455791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29455791/).
4. Kasar T, Ayyıldız P, Türkvan A, et al. Criss-cross heart with dextrocardia and transposition of the great arteries: a rare pathology. *Turk*

- Kardiol Dern Ars. 2016; 44(1): 91, doi: [10.5543/tkda.2015.00057](https://doi.org/10.5543/tkda.2015.00057), indexed in Pubmed: [26875142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26875142/).
5. Taksande AM. Echocardiographic recognition of a criss-cross heart with double outlet right ventricle. *Images Paediatr Cardiol*. 2013; 15(2): 3–7, indexed in Pubmed: [23847656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23847656/).
 6. Danielson GK, Tabry IF, Ritter DG, et al. Surgical repair of criss-cross heart with straddling atrioventricular valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979; 77(6): 847–851, indexed in Pubmed: [374883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/374883/).
 7. Hoffman P, Szymański P, Lubiszewska B, et al. Crisscross hearts in adults: echocardiographic evaluation and natural history. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22(2): 134–140, doi: [10.1016/j.echo.2008.10.004](https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.10.004), indexed in Pubmed: [19056236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19056236/).
 8. Cantinotti M, Bell A, Hegde S, et al. A segmental approach to criss-cross heart by cardiac MRI. *Int J Cardiol*. 2007; 118(3): e103–e105, doi: [10.1016/j.ijcard.2007.01.063](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.01.063), indexed in Pubmed: [17400312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17400312/).

Observational studies in cardiosurgical devices in light of Regulation 2017/745 on medical devices, and the provisions of Polish law

Badania obserwacyjne *in-label* sprzętu w kardiochirurgii
w świetle rozporządzenia 745/2017 o wyrobach medycznych

Oskar Luty 

Law Office Fairfield, Warsaw, Poland

Abstract

Act will replace national regulations that are based on the current system of medical devices directives (“MDD”). The Act on Medical Devices currently in force will be repealed and replaced by a new Act (the draft is currently being consulted). The new regulations will change the conditions for observational, non-interventional studies in which medical devices are used as intended by the manufacturer (in-label). Today’s law provides for a liberal approach to this type of studies, but from May 2020 they will be treated like full clinical trials, except for the obligation to obtain administrative permission. The article describes this problem and also provides arguments supporting the thesis that such research will not require the prior opinion of the bioethics committee.

Key words: medical devices, clinical evaluation, clinical trial

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 80–83

On 26 May 2020, Regulation 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on Medical Devices [1] (“MDR”) becomes fully applicable in all Member States of the European Union, including Poland. This Act will replace all national laws that were enacted as measures of harmonisation introduced by the system of medical devices directives (MDDs) – i.e. Council Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices [2] and Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices [3]. This means that Poland’s current Act on Medical Devices 2010 [4] will be repealed and replaced by the new law. The draft new bill (hereinafter referred to as ‘The Draft Law’) has been

recently published by the Ministry for Health and made available for public consultation.

Regulation 2017/745 (MDR) provides for a complex set of rules relating to clinical trials and the standards of clinical evaluation of medical devices. This new law is particularly important in two contexts. Firstly, the Regulation directly addresses the standard of clinical evidence necessary in order to deem the medical device compliant with minimal legal requirements. These standards are significantly raised when compared to the previous legal framework (binding under the system of MDD directives).

Secondly, MDR introduces a legal obligation to create and uphold a post-marketing clinical follow-up system

(PMCF). The Regulation lays down detailed rules for PCMF, in particular in the field of high class devices (IIa, IIb and III). PCMF includes clinical review and post-marketing studies performed by the producers with respect to their products.

The requirements for clinical investigation in MDR are based on existing ethical and legal regulations. The new provisions adhere to general good clinical practice, the Helsinki Declaration and other important foundations of modern clinical trials (see point 64 of the preamble to MDR). Specific and customised rules have been enacted to protect the interests of groups of patients such as pregnant and breastfeeding women, minors, and incapacitated subjects. Moreover, the MDR provides for regulation of inclusion of patients in a state of emergency. The regulation of the “clinical experiment as *ultima ratio*” issue is especially welcome – especially when there is no equivalent rule under Polish law and many patients are denied access to last resort methods or technologies only due to the lack of a legal option in this respect.

The clinical investigation measures set out in MDR are not controversial – both in light of the existing EU and Polish law. This paper calls for attention with respect to the issue regulated in a less transparent way – *i.e.* the legal status of purely observational studies with no experimental component.

To clear the grounds for discussion, several legal terms need to be explained in detail. The term ‘*clinical investigation*’ was a widely used, although non-defined, term under MDD system. Under art. 2 of MDR it means “*any systematic investigation involving one or more human subjects, undertaken to assess the safety or performance of a device*”. ‘*Clinical evaluation*’ is to be defined as “*a systematic and planned process to continuously generate, collect, analyse and assess the clinical data pertaining to a device in order to verify the safety and performance, including clinical benefits, of the device when used as intended by the manufacturer*”. The new wordings clearly indicate that the lawmakers wished to disengage from their semantic range experimental activities in cases aiming primarily at saving an individual patient’s life or health as well as to keep ‘under one roof’ different scientific methods, *i.e.* not to limit ‘clinical investigation’ to large, randomised, double-blinded clinical trials *sensu stricto*.

The new law does not recognise the observational and non-interventional study as a sub-type of clinical investigation. This approach differs greatly from the one taken in pharmaceutical law. Article 107m and other provisions of the Directive 83/2001 on medicinal products for human use [5] specifically address and regulate non-interventional post-authorisation safety studies which are initiated, managed or financed by the marketing

authorisation holder voluntarily or pursuant to legal obligations. In spite of a certain degree of ambiguity as concerns legal terminology [6], the Polish Pharmaceutical Act [7] provides for an even more farfetched rule. The said Act renders the entire body of regulation dedicated to pharmaceutical clinical trials inapplicable with respect to non-interventional, observational, in-label studies (subject to certain restrictions such as off-label studies – see article 37a1 of the Pharmaceutical Act) [8]. This means for example that under the Polish Pharmaceutical Act, an observational study of patients treated with acetylsalicylic acid in cardiovascular disease prevention, according to the medical standards, in-label and with no additional monitoring procedures, will not trigger any legal obligations that would normally be applied in the case of full-scope clinical trials.

Under the new medical devices regulations, things look quite different now. Article 74 of MDR sets out the legal rules that apply to a situation where a clinical investigation regards a device bearing the CE marking. It makes a distinction between two classes of situation: the first one where CE marking bearing device is to be investigated outside the scope of its intended purpose (off-label), and the second one where CE marking bearing device is to be investigated within the scope of its intended purpose, *i.e.* purpose set out by the producer (in-label). This latter is defined as ‘PMCF investigation’ (PMCF stands for ‘post-marketing clinical follow-up’). With respect to the first situation (example: use of cardiovascular stents in deep artery of penis angioplasty), the new law says simply that such investigations must be treated as clinical investigations and all legal requirements must be met. This makes sense, as off-label assessment of a medical device creates risk for patients *ex definitione*.

The provision relating to PMCF investigation, however, is somewhat trickier in its wording. The body of legal text stipulates that “*if the investigation would involve submitting subjects to procedures additional to those performed under the normal conditions of use of the device and those additional procedures are invasive or burdensome, the sponsor shall notify the Member States concerned at least 30 days prior to its commencement by means of the electronic system [...] and “the content of such notification must include documentation set out in Chapter II of Annex XV as part of the notification, dealing with specific requirement of clinical investigation*”. The last sentence of the first section of article 74 says moreover that rules provided in points (b) to (k) and (m) of article 62(4), article 75, article 76, article 77, article 80(5) and (6) and the relevant provisions of Annex XV shall apply to all PMCF investigations. This must be understood to be covering both PMCF investigations that are accompanied by invasive or burdensome procedures

as well as those investigations that are free of such additional measures.

To make the matter clearer, it might be useful to consider an example of a study of a transcatheter aortic valve replacement procedure where the only endpoint is time of procedure vs. clinical appraisal of the patient before surgery (using some available scale) and the hypothesis is that a given technology is more time-efficient than eligible comparators. Such a study would aim at an appraisal of efficiency of a medical device already available on the market, bearing CE markings (PMFC). However, it would not yield any additional risk for the patient, as no additional interventional procedures are applied and the equipment is used inside the scope of intended purpose (in-label).

Therefore, what strikes MDR's reader in this respect is the fact that the discussed provisions leave completely unattended all those situations where the CE marked device is investigated within the scope of intended purpose (in-label) and the study protocol is free of any invasive or burdensome procedures — where there is no shift in risk for the study subject whatsoever compared to the normal use of the device. This type of clinical investigation is very important in all fields of medicine, including cardiology and cardio-surgery. These studies do not create any additional risk for patients and may yield useful information — from epidemiological [9], clinical [10] and pharmaco-economic perspectives [11].

Under the existing Polish Medical Devices Act, the issue is regulated in the following manner. Article 40 section 3 states that *“a designed and planned systematic study of the device bearing CE marking in humans shall not be deemed a clinical trial if it is entered into with the aim of verifying safety or efficacy of the device and the studied device is used in accordance with its intended purpose”*¹. This means that the Polish law (still in force up to 25 May 2020) provides for an absolutely different approach to observational, non-interventional, in-label studies. The current law does not consider such studies to be a part of the box labelled ‘clinical investigations’ [12]. The result is that no clinical investigation requirements are applicable to such investigational activities [13].

Notwithstanding the current approach, under MDR it must be assumed that in-label, observational, non-interventional studies will still be caught by the general definition of ‘clinical investigation’. This means that all obligations set out in MDR with respect to PMCF investigation must be observed, notwithstanding the fact that such studies are limited in their scope, and yield no additional risk to patients. The said provisions of the Regulation cover the requirement to acquire informed consent from the patient. Moreover, they provide for the obligation that the sponsor must be established in the European Union, that anticipated benefits to the subjects or to public health justify the foreseeable risks and inconveniences and compliance with this condition is constantly monitored, that the rights of the subject to physical and mental integrity, to privacy and to the protection of their data are safeguarded, that medical care provided to the subjects is the responsibility of an appropriately qualified healthcare professional, and that no undue influence, including that of a financial nature, is exerted on the subject to participate in the clinical investigation.

As concerns the ethics committee's opinion, article 62 section 4 letter (b) of the Regulation (that applies to all PMCF investigations) requires that, with respect to a given investigation, it is verified that *“an ethics committee, set up in accordance with national law, has not issued a negative opinion in relation to the clinical investigation, which is valid for that entire Member State under its national law”*. The discussed provision of MDR refers to national laws on ethics committees — in the case of Poland, the Medical Profession Act [14]. However, under the said Act, hardly can there be found any legal obligation to acquire a prior opinion of the ethics committee in the case of in-label, observational, non-interventional studies in medical devices. Such a study is not covered by the definition of medical experiment.

This observation is very important because the borders for legal medical experiments are defined very narrowly under the Polish legal regime [15]. No other provision of Polish law would require the investigator or sponsor to seek the ethics committee's approval before commencement of the discussed type of study.

To conclude, the MDR's premise of a “lack of negative opinion” will be met with respect to observational, non-interventional, in-label investigations, even in a case where no ethics committee's opinion is obtained whatsoever. However, all other premises, including patient consent, must be met, and this will necessitate a change in the Polish practice of the said investigations with respect to medical devices, including those used in cardiosurgical procedures.

¹“A planned systemic investigation of the CE-marked medical device in humans, aiming at assessment of efficacy or safety of the device, is not to be considered a ‘clinical investigation’ if the medical device under scrutiny is used in accordance with its intended purpose”

Streszczenie

Od 26 maja 2020 roku Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady 2017/745 w sprawie wyrobów medycznych (dalej zwane „MDR”) będzie podlegać stosowaniu w Polsce. Regulacja zastąpi przepisy krajowe uchwalone na podstawie dotychczasowego systemu dyrektyw o wyrobach medycznych („MDD”). Obowiązująca obecnie ustawa o wyrobach medycznych zostanie uchylona i zastąpiona nową ustawą (projekt jest obecnie konsultowany). Nowe przepisy zmienią warunki prowadzenia badań obserwacyjnych, nieinterwencyjnych, w których wyroby medyczne są stosowane zgodnie z przeznaczeniem producenta (*in-label*). Dzisiejsze prawo przewiduje liberalne podejście do tego rodzaju badań, jednak od maja 2020 roku zaczną one przypominać pełne badania kliniczne, z wyjątkiem obowiązku uzyskania pozwolenia administracyjnego. W artykule opisano ten problem, a także podano argumenty na rzecz tezy, że mimo wątpliwości takie badania nie będą wymagały uprzedniej opinii komisji bioetycznej.

Słowa kluczowe: wyroby medyczne, ocena kliniczna, badanie kliniczne

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 80–83

References

1. OJ L 117, 5.5.20170, p. 1.
2. OJ L 189, 20.7.1990, p. 17.
3. OJ L 189, 20.7.1990, p. 17.
4. Act of 20.05.2010 (“ustawa o wyrobach medycznych”), unified text: Dz.U.2017.
5. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001. Pharmaceuticals, Policy and Law. 2009; 11(4): 411–499, doi: [10.3233/pp1-2009-0234](https://doi.org/10.3233/pp1-2009-0234).
6. Konieczniak P. Eksperyment naukowy i techniczny a porządek prawny. Warszawa 2013.
7. Act of 2001 (“Prawo farmaceutyczne”), unified text: Dz.U.2017.2211 of 2017.11.30 with further changes.
8. Krekora M, Świerczyński M, Traple E. Prawo farmaceutyczne. Wolters Kluwer, Warszawa 2012.
9. Szewczyk S. Bioetyka. Pacjent w systemie opieki zdrowotnej. T. 2. PWN, Warszawa 2009.
10. Wulff, H, Goetzsche, P. Racjonalna diagnoza i leczenie. Aktis, Łódź 2005.
11. Czech M. Farmakoekonomika i ocena technologii medycznych w gospodarowaniu lekami w Polsce. Diagnoza i koncepcje zmian. Wolters Kluwer, Warszawa 2010.
12. Blicharz R, Chmielniak Ł, Ogiełło L, Ślęzak P, Tarnowski M, Wilk L. Ustawa o wyrobach medycznych. Komentarz. CH Beck, Warszawa 2012.
13. Brodniewicz T. ed. Badania kliniczne. CeDeWu, Warszawa 2015.
14. Act of 1996 (“ustawa o zawodzie lekarza i lekarza dentysty”), unified text: Dz.U.2019.537 of 2019.03.21 with further changes.
15. Brożek B, Soniewicka M, Stelmach J, Załuski W. Paradoxy bioetyki prawniczej. Wolters Kluwer, Warszawa 2010.

Nie tylko ISCHEMIA. Sprawozdanie z *American Heart Association's Scientific Sessions 2019*, Filadelfia 16–18 listopada 2019 roku

Not only ISCHEMIA — report from AHA Scientific Sessions,
Philadelphia, 16–18 November, 2019

Tomasz Rechciński , Jarosław D. Kasprzak 

I Klinika i Katedra Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Od 16 do 18 listopada 2019 roku w Filadelfii (Stany Zjednoczone) odbyły się *Scientific Sessions*, organizowane przez *American Heart Association* już od 94 lat. Tegoroczne międzynarodowe spotkanie blisko 15 tys. uczestników zainteresowanych postępem wiedzy o patomechanizmach, diagnozowaniu oraz terapii chorób serca i naczyń krwionośnych jak zawsze było okazją do podsumowania przełomowych wyników badań klinicznych. W 2019 roku były to szczególnie ważne programy badawcze, które z pewnością odcisną swe piętno na kardiologicznej praktyce klinicznej w najbliższych latach.

Środowisko kardiologów (nie tylko interwencyjnych) niecierpliwie oczekiwało ogłoszenia wyników dużego, sponsorowanego przez *National Institute of Health* badania **ISCHEMIA** (*International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches*), które dotyczyło poszukiwania właściwej strategii dla pacjentów ze stabilną postacią choroby niedokrwiennej serca oraz udowodnionym podczas testów nieinwazyjnych indukowanym niedokrwieniem miokardium. Nasilenie niedokrwienia było umiarkowane lub duże, co zdefiniowano jedną z czterech metod. Kryteria włączające to: co najmniej 10-procentowy indukowany wysiłkiem ubytek perfuzji w badaniu izotopowym, nie mniej niż 12-procentowe w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) lub nowe, obserwowane w czasie obciążenia, zaburzenia kurczliwości w co najmniej 3 z 16 segmentów miokardium ocenianych echokardiograficznie albo w MRI; czwartą alternatywną metodą oceny niedokrwienia była elektrokardiograficzna próba wysiłkowa. Do spełnienia kryteriów włączenia do badania ISCHEMIA wymagało, aby podczas elektrokardiograficznej próby wysiłkowej

obniżenia odcinka ST wystąpiły przy obciążeniu mniejszym niż 7 równoważników metabolicznych (MET, *metabolic equivalents*) lub przed uzyskaniem szczytowej częstotliwości pracy serca poniżej 75% tętna maksymalnego i miały głębokość co najmniej 1,5 mm w dwóch sąsiednich odprowadzeniach lub co najmniej 2 mm w dowolnym odprowadzeniu z wyjątkiem odprowadzeń z nadstrefy przebitego zawału serca. Należy dodać, że obecność spoczynkowych obniżen odcinka ST wynoszących 1 mm lub więcej albo obecność bloku lewej odnogi pęczka Hisa, albo cechy przerostu mięśnia lewej komory z zaburzeniami repolarizacji czy rytm prowadzony przez kardiostymulator były kryteriami wykluczającymi z udziału w programie. Celem badania było rozstrzygnięcie kwestii najważniejszego wyboru jednej z dwóch opcji postępowania w tej grupie chorych, tj. optymalnej terapii farmakologicznej albo farmakoterapii poprzedzonej koronarografią i ewentualną rewaskularyzacją zabiegową [1]. Należy podkreślić, że — zważywszy na sprzeczne wyniki mniejszych badań poświęconych tej tematyce — badanie ISCHEMIA zaprojektowano na dużą skalę i ostatecznie włączono do niego 5179 pacjentów, u których przed randomizacją nieznana była anatomia tętnic wieńcowych. U 73% włączonych pacjentów wykonano jednak tomografię tętnic wieńcowych, by wykluczyć istotne zwężenie pnia lewej tętnicy — obecne u 8,7% zbadanych; u 13,5% z tej grupy nie występowały znaczące zwężenia wieńcowe. Trzy czwarte pacjentów zrekrutowano do udziału w tym badaniu na podstawie dodatniego wyniku obrazowego badania obciążeniowego (scyntygrafia, echokardiografia, MRI — w 12% przypadków wg analizy centralnej nasilenie niedokrwienia przeszacowano), a jedną czwartą — na podstawie silnie dodatniej elektrokardiograficznej próby wysiłkowej. Zdefiniowano

pięć pierwszorzędných punktów końcowých: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, hospitalizacja z powodu niewydolności serca i zresuscytowane zatrzymanie krążenia. Wyniki przedstawiła główna badaczka — Judith Hochman z *New York University*. Po 5 latach obserwacji nie stwierdzono w badaniu ISCHEMIA znamiennych różnic w liczbie zdarzeń uznanych za pierwszorzędowe punkty końcowe: w grupie zachowawczej ich odsetek wynosił 15%, a w grupie zabiegowej 13,8% ($p = 0,34$). W badaniu wykazano, że u pacjentów z objawowym niedokrwieniem miokardium potwierdzonym w badaniach nieinwazyjnych strategia wykorzystania inwazyjnej koronarografii w wyborze postępowania (u 80% pacjentów wykonano rewaskularyzację, w tym u 3/4 przezskórną) nie zmienia rokowania w czasie obserwacji trwającej średnio 3,3 roku. Wynik ten stanowi zaskoczenie, szczególnie przy niskim odsetku powikłań rewaskularyzacji. Badanie ISCHEMIA wskazuje też nieoczekiwanie, że powszechnie stosowane nieinwazyjne metody stratyfikacji ryzyka i ukierunkowywania postępowania inwazyjnego nie spełniają oczekiwań i trudno wskazać ich miejsce w rozumowaniu rokowniczym. Co istotne, opisane wyniki nie odnoszą się do pacjentów z niewydolnością serca w III/IV klasie według *New York Heart Association* (NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 35% oraz nieakceptowalnym nasileniem dławicy, a także ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej czy po niedawno przeżytym ostrym zespole wieńcowym (do 60 dni). Podsumowując badanie ISCHEMIA, Judith Hochman podkreśliła względnie małą śmiertelność pacjentów leczonych w obu grupach tego badania, a ponad wszystko płynący z niego wniosek, że strategia inwazyjna w porównaniu ze strategią zachowawczą nie zapewniała obniżenia ryzyka zdarzeń klinicznych w badanej kohorcie pacjentów — efekt sprowadzał się do silniejszego ograniczenia dławicy u 3 pacjentów na 100 leczonych. Nie zidentyfikowano żadnych kryteriów działających na korzyść którejkolwiek ze strategii, w tym wyodrębnionej w analizie ISCHEMIA-CKD grupie z przewlekłą chorobą nerek.

Kongres dostarczył również interesujących wyników stosowania niekardiologicznych leków w celu obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego — okrzykniętego mianem „outside-the-box approach”, co w polskim tłumaczeniu można ująć jako niekonwencjonalne zastosowanie w kardiologii leków stosowanych we wskazaniach innych niż kardiologiczne.

DAPA-HF (*Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure*) to program, w którym dowiedziono, że badany w nim lek — dapagliflozyna (inhibitor kotransportera 2 sodowo-glukozowego [SGLT2, *sodium-glucose cotransporter 2*]) — przynosi podobne korzyści chorym z niewydolnością serca w postaci obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego zarówno u chorych na cukrzycę, jak i u osób bez cukrzycy [2]; tę drugą obserwację przedstawiono w szczegółach w Filadelfii. Badanie, którego wyniki są znane od września 2019 roku, trwało 18 miesięcy i objęło

4744 chorych z niewydolnością serca, w tym 45% chorych na cukrzycę. Randomizacja polegała na przydzieleniu do grupy otrzymującej 10 mg dapagliflozyny lub placebo niezależnie od rozpoznania cukrzycy. Za pierwszorzędowe punkty końcowe przyjęto zgon, hospitalizacje z powodu niewydolności serca lub stany nagłe związane z niewydolnością serca. Przyjmowanie dapagliflozyny wiązało się z około 26-procentowym zmniejszeniem częstości występowania pierwszorzędowych punktów końcowych nie tylko u chorych na cukrzycę, ale także — co stanowi przełomowe *novum* — także u pacjentów z niewydolnością serca bez cukrzycy. Porównanie efektów działania dapagliflozyny z placebo między grupą chorych na cukrzycę i pacjentów bez cukrzycy wykazało brak znamiennych różnic w zakresie korzyści odniesionych ze stosowania tego leku: na przykład iloraz szans wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosił w porównywanych grupach odpowiednio 0,79 i 0,85 przy $p = 0,7$, a iloraz szans wystąpienia pogorszenia niewydolności serca 0,77 i 0,67 przy $p = 0,23$. Ocena zmiany jakości życia o co najmniej 5 punktów za pomocą *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire — Total Symptom Score* (KCCQ-TSS), zarówno w grupie pacjentów z cukrzycą, jak i bez cukrzycy, wykazała większy odsetek chorych, u których nastąpiła poprawa jakości życia niż tych, u których doszło do jego pogorszenia — $p = 0,74$. Profil bezpieczeństwa badanego leku był korzystny, a objawy niepożądane w postaci hipoglikemii lub kwasicy metabolicznej wystąpiły zaledwie u promila pacjentów. Główny badacz programu DAPA-HF, John McMurray z Wielkiej Brytanii, stwierdził w kongresowej relacji, że „klasa leków, do której należy dapagliflozyna, to coś więcej niż leki na cukrzycę; to leki potencjalnie ratujące życie, które zmniejszają odsetek przyjęć do szpitala z powodu niewydolności serca, poprawiają jakość życia w tej grupie chorych, niezależnie od tego, czy rozpoznano u nich cukrzycę lub podwyższone stężenie hemoglobiny glikowanej”. Co ciekawe, żaden z przedstawionych parametrów nasilenia cukrzycy nie zmieniał korzyści z leczenia inhibitorem SGLT2, a siłą ochrony pacjentów bez cukrzycy co najmniej dorównywała wynikom chorych na cukrzycę.

Podobnym do DAPA-HF w skali liczebności badanej grupy chorych był program **COLCOT** (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*), w którym sprawdzano, w jakim stopniu znany od wielu lat lek przeciwzapalny, stosowany w leczeniu dny moczanowej i w zapaleniu osierdza — kolchicina — będzie mógł zmniejszyć liczbę niedokrwiennych zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób, które przeżyły zawał serca [3]. Do badania włączano pacjentów w ciągu 30 dni od przeżytego zawału serca i losowo przydzielano do grupy przyjmującej 0,5 mg kolchicyny jeden raz dziennie lub placebo, w obu przypadkach jako dodatek do standardowego leczenia po zawale. Pierwszorzędnymi punktami końcowymi w badaniu COLCOT były zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zresuscytowane nagłe zatrzymanie krążenia, ponowny zawał serca, udar mózgu lub przyjęcie do szpitala z powodu niestabilnej dławicy

piersiowej wymagającej rewaskularyzacji. Po obserwacji trwającej średnio 23 miesiące w grupie leczonej kolchicyną stwierdzono obniżenie o 23% ryzyka pierwszego po zawale incydentu naczyniowego i 34-procentowe obniżenie ryzyka wystąpienia zsumowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po niedawno przeżytym zawale serca. U większości pacjentów lek był dobrze tolerowany, choć w grupie przyjmującej kolchicynę zauważono niewielki wzrost liczby zapaleń płuc i brak istotnej statystycznie nadwyżki powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Jean-Claude Tardif z Centrum Badawczego *Montreal Heart Institute*, pełniący rolę głównego badacza tego niesponsorowanego przez firmę farmaceutyczną programu, stwierdził, że kardiologzy zyskują w postaci kolchicyny „podawany doustnie, łatwo dostępny na całym świecie, a do tego niedrogi” farmaceutyk. Kolchicyna, z niedawno zidentyfikowanym mechanizmem działania polegającym na hamowaniu inflamasomów, stała się zatem „cichym bohaterem” kongresu – trudnym do zignorowania w kolejnych wytycznych prewencji wtórnej.

Ważnym wątkiem sesji AHA w Filadelfii były prezentacje wyników terapii innowacyjnymi lekami. Przykładem całkiem nowego podejścia do leczenia hipolipemizującego jest lek o nazwie inkisiran – krótka cząsteczka kwasu rybonukleinowego interferująca z matrycowym RNA, co powoduje blokowanie transkrypcji białka konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexiny 9 (PCSK-9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) [4], a jej unikalną cechą jest możliwość podawania co pół roku. Efekty podawania inkisiranu u osób ze stabilnym przebiegiem miażdżycowych chorób serca i naczyń oraz stężeniem cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoproteins*) równym lub przekraczającym 70 mg/dl testowano w programie **ORION-10** (*Inclisiran for Participants With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol*). Punkt końcowy tego programu to stopień obniżenia cholesterolu frakcji LDL w porównaniu z placebo w 510. dniu leczenia oraz odsetek redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL między 90. a 540. dniem leczenia. Iniekcje z badanym lekiem/placebo podawano 1. dnia, następnie po 90 dniach, a potem w odstępach półrocznych. W badaniu ORION-10 z udziałem 1561 pacjentów poddanych randomizacji 1:1 do leczenia aktywnego lub przyjmowania placebo wykazano obniżenie o 58% stężenia cholesterolu frakcji LDL w 510. dniu badania i 56-procentowe obniżenie tego parametru między 90. a 540. dniem obserwacji. Badanie nie było ukierunkowane na zdarzenia kliniczne, ale ich częstość była nieco niższa w grupie leczonej inkisiranem. Jak powiedział o inkisiranie profesor R. Scott Wright z *Mayo Clinic* nadzorujący to badanie: jest to „skuteczny, trwale działający i silny” lek. Czyżby pojawił się poważny konkurent dla niedawno wprowadzonych inhibitorów PCSK9?

Mniej spektakularny, lecz godny odnotowania był wynik badania **BETonMACE** (*Effect of RVX000222 on Time to Major Adverse Cardiovascular Events in High-Risk T2DM Subjects With CAD*), w którym postanowiono sprawdzić, czy

cząsteczka opracowana w celu blokowania epigenetycznych modulatorów transkrypcji (białka BET [*bromodomain and extra-terminal domain BRD2, BRD3, BRD4*]) związanych z procesem zapalnym, trombogenezą i metabolizmem lipoprotein – apabetalon – będzie zdolna zmniejszyć liczbę zdarzeń naczyniowych u pacjentów leczonych z powodu ostrego zespołu wieńcowego i cukrzycy [5]. W ponad 26-miesięcznej obserwacji 2425 pacjentów poddanych tej innowacyjnej terapii nie wykazano znamiennej statystycznie przewagi (osiągnięte $p = 0,11$) nowego sposobu zapobiegania nowym incydentom naczyniowym, choć częstość tych zdarzeń w grupie przyjmującej apabetalon (9,5%) była mniejsza od oczekiwanej (10,5%). Dobra tolerancja nowego leku oraz mała liczba działań niepożądanych podczas leczenia zachęcają do kontynuacji badań nad „pierwszym lekiem modyfikującym procesy na poziomie epigenetycznym u pacjentów ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi na tym bardzo selektywnym szlaku – pozostajemy optymistyczni”, jak powiedział profesor Kausik Ray z *Imperial College London* w Wielkiej Brytanii, główny badacz tego programu.

Powracając od „leków przyszłości” do codziennej praktyki klinicznej, warto zauważyć wyniki programu **TWILIGHT-ACS** (*Ticagrelor With Aspirin in ALone In HIGH-Risk Patients After Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome*), w którym pacjentów po przezskórnej interwencji wieńcowej z przyczyn innych niż zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevated myocardial infarction*) po zakończeniu 3-miesięcznej podwójnej terapii przeciwplatekowej losowo przydzielano na rok do grupy leczonej tikagrelorem i kwasem acetylosalicylowym albo przyjmującej tikagrelor i placebo [6]. W grupie pacjentów leczonych monoterapią z tikagrelorem w 12-miesięcznej obserwacji – przy porównywalnej częstości zdarzeń naczyniowych – odnotowano zmniejszenie o 53% powikłań krwotocznych typu 2, 3 lub 5 według klasyfikacji przyjętej przez *Bleeding Academic Research Consortium* (poza śmiertelnymi krwotokami oznacza to każde krwawienie wymagające interwencji lekarskiej z wyjątkiem krwawienia w ciągu 48 h po chirurgicznej rewaskularyzacji miokardium, sklasyfikowanego jako typ 4, i krwawienia, w przypadku którego pacjent nie szuka pomocy lekarskiej – typ 1), bez sygnału mniejszej skuteczności przeciwzakrzepowej w porównaniu z terapią podwójną. Profesor Usman Baber z *Mount Sinai Hospital* w Nowym Jorku referujący wyniki tego badania podkreślił, że obecnie część pacjentów jest pozbawiana przeciwplatekowej terapii dwulekowej ze względu na obawy przed groźnym krwawieniem, a wyniki badania TWILIGHT-ACS sugerują, że w tej nowej strategii monoterapią tikagrelorem po ostrym zespole wieńcowym obniża ryzyko krwawienia przy zachowanym efekcie przeciwplatekowym.

American Heart Association to organizacja stawiająca sobie za cel nie tylko wpływ na edukację specjalistów w dziedzinie kardiologii, lecz także dostrzegająca znaczenie podnoszenia świadomości społecznej w zakresie możliwości wpływu na czynniki ryzyka chorób serca i naczyń. Stąd

zaprojektowane na szeroką skalę akcje informacyjne, którym w tym roku przyświecał slogan „HEY BIG VAPE, #QUIT LYING”, czyli „przestańcie kłamać o e-papierosach”. Celem tej akcji jest przełamanie stereotypu myślenia o e-papierosach jako nieszkodliwej dla zdrowia formie używki w świetle licznych doniesień o jednoznacznie chorobotwórczej roli e-papierosów, a także zaangażowanie ustawodawców i agencji regulujących dostęp do tego typu artykułów w walkę o ograniczenie dostępu do e-papierosów dla młodzieży.

Na zakończenie tego nieco wybiórczego przeglądu wątków ostatnich sesji AHA słowo o polskich akcentach w Filadelfii 2019. Ośrodki z Polski prezentowały 24 doniesienia w formie ustnej lub plakatowej, w sesjach wzięli udział wybrani główni badacze z ISCHEMIA, a w programie *Scientific Sessions* warto odnotować współorganizację przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne połączonej sesji narodowych towarzystw kardiologicznych zatytułowanej „Global roundtable: arrhythmia in unique circumstances”, na której przypadek pacjenta z zespołem Brugada i perspektywy diagnostyki molekularnej w tej jednostce chorobowej zaprezentował dr hab. n. med. Tomasz Rechciński.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, et al. ISCHEMIA Research Group. Baseline characteristics and risk profiles of participants in the ISCHEMIA randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2019; 4(3): 273–286, doi: [10.1001/jamacardio.2019.0014](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0014), indexed in Pubmed: [30810700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810700/).
2. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation.* 2020; 141(2): 90–99, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.119.044138](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.119.044138), indexed in Pubmed: [31736335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736335/).
3. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019; 381(26): 2497–2505, doi: [10.1056/NEJMoa1912388](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388), indexed in Pubmed: [31733140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733140/).
4. German CA, Shapiro MD. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: a new approach to targeting PCSK9. *BioDrugs.* 2020; 34(1): 1–9, doi: [10.1007/s40259-019-00399-6](https://doi.org/10.1007/s40259-019-00399-6), indexed in Pubmed: [31782112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31782112/).
5. Ray KK, Nicholls SJ, Ginsberg HD, et al. Effect of selective BET protein inhibitor apabetalone on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome and diabetes: rationale, design, and baseline characteristics of the BETonMACE trial. *Am Heart J.* 2019; 217: 72–83, doi: [10.1016/j.ahj.2019.08.001](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.08.001), indexed in Pubmed: [31520897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31520897/).
6. Mehran R, Cao D, Baber U, et al. Ticagrelor reduces thrombus formation more than clopidogrel, even when co-administered with bivalirudin. *Thromb Haemost.* 2014; 112(5): 1069–1070, doi: [10.1160/TH14-03-0269](https://doi.org/10.1160/TH14-03-0269), indexed in Pubmed: [25104302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25104302/).

Not only ISCHEMIA – report from AHA Scientific Sessions, Philadelphia, 16–18 November 2019

Tomasz Rechciński , Jarosław D. Kasprzak 

1st Clinic and Department of Cardiology, Medical University of Lodz, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Rechciński T, Kasprzak JD. Nie tylko ISCHEMIA. Sprawozdanie z *American Heart Association's Scientific Sessions 2019*, Filadelfia 16–18 listopada 2019 roku. *Folia Cardiol.* 2020; 15(1): 84–87. DOI: 10.5603/FC.2020.0011.

Należy cytować wersję pierwotną

Between 16 and 18 November 2019, Scientific Sessions, an event which the American Heart Association has organised for the last 94 years, was held in the city of Philadelphia. This international meeting attracted nearly 15,000 participants interested in progress concerning pathomechanisms, diagnosis and treatment of heart and blood vessel diseases. It was, as always, an opportunity to summarise the breakthrough results of clinical trials. In 2019, these included research programmes of particular significance which will undoubtedly influence clinical practice in the field of cardiology in the years to come.

The cardiologist (not only interventional) community was eagerly awaiting the announcement of results of the large-scale **ISCHEMIA** (International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches) trial, which was sponsored by the National Institute of Health and concerned the search for the most appropriate strategy with respect to patients with stable ischaemic heart disease and induced myocardial ischaemia proven in non-invasive tests. The trial included patients with moderate or severe ischaemia, defined via one of four methods: at least 10% stress-induced perfusion loss in scintigraphy; or at least 12% in MRI, magnetic resonance imaging, test; or new myocardial contractility disorders observed during stress in at least 3/16 myocardial segments assessed via echocardiography or MRI; or exercise electrocardiographic test. To meet the criteria for inclusion in the ISCHEMIA trial, it was required that ST segment depressions in exercise electrocardiographic test occur at fewer than seven metabolic equivalents (METs) or before peak heart rate was reached, below 75% of maximum heart rate, and be at least 1.5 mm deep in two adjacent leads or at least 2 mm deep in any lead, except for leads from above the prior myocardial infarction

zone. It should be added that the presence of resting ST segment depressions of 1 mm or less, the presence of a left bundle branch block, the presence of left ventricular hypertrophy with repolarisation, or heart rhythm regulated by a pacemaker constituted the exclusion criteria. The aim of the trial was to identify the most appropriate choice between two management options for this patient group: i.e. either optimal pharmacological therapy or pharmacotherapy preceded by coronary angiography and possible surgical or percutaneous revascularisation [1]. It should be noted that, given the contradictory results of smaller trials devoted to this issue, the ISCHEMIA trial was designed to be large-scale and ultimately included 5,179 patients whose coronary artery anatomy was unknown prior to randomisation, although 73% of the included patients underwent a CT scan of coronary arteries in order to exclude significant stenosis of the left main coronary artery, which was found in 8.7% of examined patients; 13.5% of patients from this group exhibited no significant coronary stenosis. 75% of the patients were recruited for this trial on the basis of a positive result of imaging stress tests (scintigraphy, echocardiography, and magnetic resonance imaging [MRI]; according to central analysis, the severity of ischaemia was overestimated in 12% of patients), while the remaining 25% were included on the basis of a strongly positive exercise electrocardiography test. Five primary outcomes were defined: cardiovascular death, myocardial infarction, hospitalisation for unstable angina, hospitalisation for heart failure, and resuscitated cardiac arrest. Results were presented by Principal Investigator Judith Hochman from New York University; after five years of observation, the ISCHEMIA trial showed no significant differences in the number of events deemed primary outcomes: the percentage

was 15% for the non-invasive group and 13.8% for the invasive group ($p = 0.34$). The trial revealed that for patients with symptomatic myocardial ischaemia confirmed in non-invasive tests, the strategy of utilising invasive coronary angiography to select management options (80% of patients underwent revascularisation of whom 3/4 underwent percutaneous revascularisation) does not affect prognosis over a period of observation lasting an average of 3.3 years. This result is surprising, especially given the low percentage of complications stemming from revascularisation. The ISCHEMIA trial also unexpectedly indicated that the commonly used non-invasive methods for stratifying risk and guiding invasive management do not meet expectations, and it is difficult to find their place in prognostic reasoning. Moreover, the described results do not apply to patients with class III/IV New York Heart Association (NYHA) heart failure, with a left ventricular ejection fraction of below 35% and an unacceptable level of angina, as well as with left main coronary artery stenosis or a recent (up to 60 days) history of acute coronary syndrome. Summarising the ISCHEMIA trial, Judith Hochman emphasised the relatively low mortality rate of patients treated in both trial groups and the ultimate conclusion stemming from the trial, *i.e.* the fact that, for the studied cohort, an invasive strategy did not lead to a lower risk of clinical events compared to a non-invasive strategy – the effect amounted to a stronger mitigation of angina in only three out of 100 treated patients. No criterion which would benefit either strategy was identified, including in a group of chronic kidney disease patients distinguished within the ISCHEMIA-CKD analysis.

The congress also provided interesting results concerning the use of non-cardiac drugs in order to reduce cardiovascular risk – termed the ‘outside-the-box’ approach – meaning an unconventional application in the field of cardiology of drugs utilised for non-cardiac indications.

DAPA-HF (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure) is a programme which has demonstrated that the drug dapagliflozin [a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor] tested within the programme has similar benefits in terms of reduction of cardiovascular risk for both diabetic and non-diabetic heart failure patients [2]; this latter observation was presented in Philadelphia in detail. The trial, the results of which were published in September 2019, lasted 18 months and included 4,744 heart failure patients, of whom 45% were diabetic. Randomisation involved assignment to a group which received 10 mg dapagliflozin or to a group which received a placebo, irrespective of whether diabetes was diagnosed or not. Primary outcomes included death, hospitalisation for heart failure, or sudden events related to heart failure. Administration of dapagliflozin resulted in an approx. 26% reduction in

primary outcomes not only for diabetic patients, but also – and this is the breakthrough – for non-diabetic heart failure patients. Comparison of effects of dapagliflozin and a placebo between diabetic and non-diabetic patients showed no significant differences in benefits stemming from administration of this drug: for instance, for the compared groups, the odds ratio for cardiovascular death was, respectively, 0.79 and 0.85 at $p = 0.7$, while the quotient of probability of worsening of heart failure was 0.77 and 0.67 at $p = 0.23$. Assessment of the quality of life change by at least 5 points, using the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Total Symptom Score (KCCQ-TSS) showed that for both diabetic and non-diabetic groups the percentage of patients whose quality of life had improved was greater than the percentage of patients whose quality of life had deteriorated ($p = 0.74$). The safety profile of the tested drug was favourable, and adverse effects in the form of hypoglycaemia or metabolic acidosis were observed in only one promile of patients. The UK’s John McMurray, Principal Investigator for the DAPA-HF programme, stated during the congress that “this class of drugs, SGLT2 inhibitors, are more than just treatment for patients with diabetes. They’re potentially a lifesaving treatment that reduce heart failure hospital admission and improves symptoms in people with heart failure, irrespective of whether they’ve got diabetes or their HbA_{1c} level”. Interestingly, none of the presented diabetes severity parameters affected the benefits of treatment using the SGLT2 inhibitor, and the strength of protection for non-diabetic patients was at least equal to results achieved by diabetic patients.

In terms of the size of the studied group of patients, the **COLCOT** (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) programme was similar to DAPA-HF; the trial examined the extent to which colchicine – an anti-inflammatory drug known for many years and used in the treatment of gout and pericarditis – could reduce the number of ischaemic cardiovascular events in myocardial infarction survivors [3]. The trial included patients who had suffered a myocardial infarction within the previous 30 days, randomly assigning them to a group which received 0.5 mg colchicine once daily or a placebo, in both cases as an addition to standard post-infarction treatment. Primary outcomes for the COLCOT trial were cardiovascular death, resuscitated sudden cardiac arrest, another myocardial infarction, stroke, or hospitalisation for unstable angina requiring revascularisation. After observation, which on average lasted 23 months, it was found that the group treated using colchicine exhibited a 23% reduction in the risk of a first vascular incident after a myocardial infarction and a 34% reduction in the risk of cumulative cardiovascular events in patients who recently suffered a myocardial infarction. The drug was well-tolerated by most patients, although a slight increase in the number of cases of pneumonia, and a statistically insignificant increase in gastrointestinal

complications, were observed in the colchicine group. Jean-Claude Tardif from the Montreal Heart Institute Research Centre, who served as the Principal Investigator for this non-sponsored programme, stated that through colchicine cardiologists have gained a drug that is “orally administered, available in every country of the world and inexpensive”. Colchicine, with its recently identified mechanism of action through inflammasome inhibition, thus became an ‘unsung hero’ of the congress, one that will be hard to ignore in future editions of secondary prevention guidelines.

Presentation of results of therapies using innovative drugs was an important topic during the AHA session. One example of a completely new approach to hypolipidemic treatment is a drug called inclisiran – a short ribonucleic acid molecule interfering with messenger RNA, which blocks transcription of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9) [4]; its unique feature is the fact that it need be administered only once every six months. The effects of inclisiran administration in patients with a stable course of atherosclerotic cardiovascular diseases and LDL (low-density lipoprotein) cholesterol concentration equal to or exceeding 70 mg/dL were tested in the **ORION-10** (Inclisiran for Participants with Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol) programme. The outcomes in this programme were firstly the degree of LDL-cholesterol reduction compared to placebo at day 510 of treatment, and secondly the percentage reduction in LDL cholesterol concentration between days 90 and 540 of treatment. Injections with the studied drug/placebo were administered on day 1, then after 90 days, and then every six months. The **ORION-10** trial, which included 1,561 patients randomised 1:1 for active or placebo treatment, showed a 58% reduction in LDL-cholesterol concentration at day 510 of the trial, and a 56% reduction in this parameter between days 90 and 540 of the observation. The trial did not target clinical events, but their frequency was slightly lower in the group treated using inclisiran. Professor R. Scott Wright from the Mayo Clinic, who supervised this trial, stated that inclisiran is an “effective, long-lasting and strong” drug. Could it be that a serious competitor for recently introduced PCSK9 inhibitors has emerged?

Less spectacular, but no less noteworthy, were the results of the **BETonMACE** (Effect of RVX000222 on Time to Major Adverse Cardiovascular Events in High-Risk T2DM Subjects With CAD) trial, which studied whether apabetalone, a molecule created to block epigenetic transcription modulators (BET proteins) related to inflammatory processes, thrombogenesis and lipoprotein metabolism, would be able to reduce the number of vascular events in patients treated for acute coronary syndrome and diabetes [5]. 26 months of observation of 2,425 patients who underwent this innovative therapy failed to show a statistically significant

advantage (achieved $p = 0.11$) of the new method of preventing new vascular events, although the frequency of these events in the apabetalone group was lower (9.5%) than expected (10.5%). Good tolerance of the new drug and few adverse effects during treatment encourage the continuation of studies concerning what Professor Kausik Ray from Imperial College London, Principal Investigator for this programme described as: “the first drug epigenetically modifying drug to be tested in cardiovascular disease, with this very selective pathway; we remain optimistic”.

Leaving what we might call the ‘drugs of the future’ and going back to everyday clinical practice, it is worth noting the results of the **TWILIGHT-ACS** (Ticagrelor With Aspirin or Alone In High-Risk Patients After Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome) programme, in which patients who underwent a percutaneous coronary intervention for reasons other than STEMI and completed a three-month-long double antiplatelet therapy were randomly assigned for 12 months to either a group treated using ticagrelor and acetylsalicylic acid or to a group treated using ticagrelor and a placebo [6]. During the 12-month observation, the group of patients treated via ticagrelor monotherapy exhibited – with a comparable frequency of vascular events – a 53% reduction in types 2, 3 and 5 haemorrhagic complications as per the classification adopted by the Bleeding Academic Research Consortium (except for fatal hemorrhage, this means any bleeding which requires a medical intervention, except for bleeding occurring within 48 hours of surgical revascularisation of the myocardium, which is classified as type 4, and bleeding where the patient does not seek medical attention – type 1), with no sign of reduced anticoagulation efficacy compared to double therapy. Professor Usman Baber from the Mount Sinai Hospital in New York, who reported on the results of this trial, stressed that some patients are currently being deprived of double antiplatelet therapy for fear of severe bleeding, and the results of the **TWILIGHT-ACS** trial suggest that the new strategy – ticagrelor monotherapy following an acute coronary syndrome – reduces the risk of bleeding and simultaneously preserves the antiplatelet effect.

The AHA as an organisation not only aims to influence the education of specialists in the field of cardiology, but also to recognise the importance of raising public awareness with respect to the ability to affect risk factors for cardiovascular diseases. Hence the large-scale information campaigns, which this year bore the slogan: “HEY BIG VAPE, #QUIT LYING”. This campaign aims to disrupt thinking about e-cigarettes as a harmless form of stimulant because of numerous reports on the clearly pathogenic role of e-cigarettes. It aims to involve legislators and agencies which regulate access to such products in a fight to limit young people’s access to e-cigarettes.

To conclude this selective overview of topics covered during the recent AHA sessions, a word about Polish accents

in Philadelphia 2019. Our country's centres presented 24 reports, either orally or via posters; the sessions were attended by selected Principal Investigators from the ISCHEMIA trial. Of note in the programme of Scientific Sessions is also a joint session of national cardiac societies, co-organised by the Polish Cardiac Society, entitled 'Global Roundtable: Arrhythmia in Unique Circumstances'. During this session, Tomasz Rechciński, MD, PhD, presented the case of a patient with Brugada syndrome and perspectives for molecular diagnostics with respect to this nosological unit.

Conflict(s) of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, et al. ISCHEMIA Research Group. Baseline characteristics and risk profiles of participants in the ISCHEMIA randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2019; 4(3): 273–286, doi: [10.1001/jamacardio.2019.0014](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0014), indexed in Pubmed: [30810700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810700/).
2. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation.* 2020; 141(2): 90–99, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.119.044138](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.119.044138), indexed in Pubmed: [31736335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736335/).
3. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019; 381(26): 2497–2505, doi: [10.1056/NEJMoa1912388](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388), indexed in Pubmed: [31733140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733140/).
4. German CA, Shapiro MD. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: a new approach to targeting PCSK9. *BioDrugs.* 2020; 34(1): 1–9, doi: [10.1007/s40259-019-00399-6](https://doi.org/10.1007/s40259-019-00399-6), indexed in Pubmed: [31782112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31782112/).
5. Ray KK, Nicholls SJ, Ginsberg HD, et al. Effect of selective BET protein inhibitor apabetalone on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome and diabetes: Rationale, design, and baseline characteristics of the BETonMACE trial. *Am Heart J.* 2019; 217: 72–83, doi: [10.1016/j.ahj.2019.08.001](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.08.001), indexed in Pubmed: [31520897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31520897/).
6. Mehran R, Cao D, Baber U, et al. Ticagrelor reduces thrombus formation more than clopidogrel, even when co-administered with bivalirudin. *Thromb Haemost.* 2014; 112(5): 1069–1070, doi: [10.1160/TH14-03-0269](https://doi.org/10.1160/TH14-03-0269), indexed in Pubmed: [25104302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25104302/).



**Od ponad 25 lat aktywnie uczestniczymy
w rozwoju nauki i edukacji medycznej**



wydajemy ponad 1200
publikacji oraz broszur



wydajemy
ponad 40 czasopism



organizujemy ponad
180 konferencji rocznie



udostępniamy ponad
8000 godzin filmów edukacyjnych



prowadzimy ponad
40 serwisów internetowych

**Zapraszamy do zapoznania się z różnorodną ofertą produktów
proponowanych przez Via Medica już teraz!**

www.viamedica.pl

Znajdź nas na



XII Konferencja *online*

Choroby Serca i Naczyń



3–5 grudnia 2020 roku

VIRTUAL MEETING



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

XI Zimowe Spotkanie Sekcji
Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej
Polskiego Towarzystwa
Kardiologicznego



ORGANIZATOR



PATRONAT
MEDIALNY

tvmed



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



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.)



V Konferencja czasopisma

FOLIA CARDIOLOGICA

Warszawa, 27–28 listopada 2020 roku

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

**CZASOPISMU „FOLIA CARDIOLOGICA” PATRONUJĄ
SEKCJE POLSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIOLOGICZNEGO:**

CHORÓB SERCA U KOBIET, ECHOKARDIOGRAFII, ELEKTROKARDIOLOGII NIEINWAZYJNEJ I TELEMEDYCYN,
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



ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



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.)