

Przegląd Doniesień Naukowych

Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego



<http://www.ptkardio.pl/>

Nr 4, kwiecień 2011

Lęk jest predyktorem reaktywności płytek u pacjentów z chorobą wieńcową serca

na www.ptkardio.pl od 2010-08-19

Źródło informacji:

Zafar MU, Paz-Yepes M, Shimbo D et al. Anxiety is a better predictor of platelet reactivity in coronary artery disease patients than depression. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1573–1582

Autor doniesienia:

Mikołaj Achremczyk

Choroba wieńcowa serca (CAD) i jej zakrzepowe objawy pozostają wiodącą przyczyną chorobowości i umieralności w społeczeństwach rozwiniętych. Waga czynników psychologicznych jako czynników ryzyka wystąpienia i progresji CAD była poddana intensywnym badaniom w ciągu ostatnich lat. Dla przykładu badanie INTERHEART, oparte na danych z wywiadów dotyczących modyfikowalnych czynników ryzyka, wykazało, że narażenie na depresję, stres związany z wydarzeniami życiowymi, ponad 2-krotnie zwiększały ryzyko ostrego zawału serca (AMI). Udokumentowano także związek między przewlekłą depresją i nastrojem lękowym a wywołaniem ostrych incydentów sercowych i śmiertelnych arytmii. Ryzyko związane z depresją w populacjach, w których jej występowanie jest 10-krotnie większe niż w grupach osób zdrowych, jest porównywalne do wywołanego przez nikotynizm, nadciśnienie i cukrzycę i niezależne od takich tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, jak lewokomorowa frakcja wyrzutowa i przebyte zawały serca. Na podstawie wymienionych danych rada naukowa *American Heart Associa-*

tion zaleciła badania przesiewowe w kierunku depresji u pacjentów z CAD.

Lęk często towarzyszy pacjentom z chorobami serca. Jego częstość ocenia się na 28–44% w młodszej populacji i na 14–24% w populacji starszej. Mimo że lęk i depresja wykazują podobieństwo pod względem etiologii i mechanizmów, istnieje także między nimi wiele rozbieżności. Przeprowadzono niewiele badań zajmujących się wpływem depresji i/lub lęku na incydenty CAD, wskazują one jednak, że przy uwzględnianiu jednocześnie lęku i depresji tylko lęk zwiększa ryzyko CAD, choć nie jest to obserwacja uniwersalna. Wzrost reaktywności płytek jest jednym z postulowanych mechanizmów łączących czynniki psychosocjalne z CAD. Wykazano większą czułość płytek na bodźce i ich przedłużoną aktywację wśród osób, które charakteryzowały wrogość i przewlekły psychologiczny stres. Płytki są aktywowane wieloma krążącymi agonistami poprzez specyficzne receptory. Wykazano zwiększoną podatność płytek na serotoninę u chorych na depresję. Natomiast u pacjentów z lękiem rośnie stężenie krążących katecholamin we krwi, co może prowadzić u nich do aktywacji płytek.

Badanie przeprowadzono w grupie 83 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (ACS) i podczas wizyty kontrolnej po 3 miesiącach od zakończenia hospitalizacji. W czasie tej wizyty oceniano w grupie badanej symptomy depresji i lęku oraz reaktywność płytek. Wszyscy w grupie przyjmowali kwas acetylosalicylowy (81 mg) i kłopidogrel (75 mg) w czasie trwania testu. Kryteria włączenia obejmowały: wiek > 18 lat i ostry zawał serca z uniesieniem odcinka ST lub bez niego lub niestabilną dławicę piersiową. Do kryteriów wyłączenia

Dodatek do *Kardiologii Polskiej*

Rada redakcyjna:

Tomasz Pasierski — redaktor naczelny
Jarosław Drożdż
Marcin Grabowski
Witold Pikto-Pietkiewicz

„Via Medica sp. z o.o.” sp.k.

ul. Świętokrzyska 73
80–180 Gdańsk
tel. (58) 320 94 94
faks (58) 320 94 60
www.viamedica.pl

należały m.in. wcześniejsze próby samobójcze lub morderstwa, terapia lekami przeciwdepresyjnymi 6 tygodni przed hospitalizacją, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, zaburzenia psychiczne lub osobowości, demencja. Ocena depresji i leku wykonano na podstawie skal BDI i HADS-A. Wynik powyżej lub równy 10 w BDI klasyfikował pacjentów jako depresyjnych, a powyżej lub równy 8 w HADS-A — jako lękowych. Podzielono więc pacjentów na 4 grupy — pierwszą niedepresyjnych i nielekowych, drugą tylko depresyjnych, trzecią tylko lękowych i czwartą lękowych i depresyjnych. Próbkę krwi pobrano 3 miesiące po hospitalizacji, dla ich standaryzacji ciśnienie opaski uciskowej było minimalne, wkłucie wykonano igłą 19 G i pobrano 3 ml krwi. Test przeprowadzono w ciągu 2 h od pobrania. Reaktywność płytek mierzono za pomocą optycznej agregometrii i cystometrii przepływowej. W obu badaniach aktywowano płytki trzema agonistami — ADP, serotoniną i adrenaliną. Aktywację receptorów mierzono w próbce krwi pełnej, mierząc ilość fibrynogenu łączącą się z GP IIb/IIIa po aktywacji płytek. Analizę statystyczną wykonano za pomocą programów SPSS i SYSTAT. Za próg istotności statystycznej uznano $p < 0,05$. Proste korelacje były użyte, by podsumować relacje leku i depresji do agregacji płytek, a metodą regresji mnogiej wykorzystano w ocenie częściowych zależności między tymi czynnikami a agregacją płytek skorygowanych do kowariancji i siebie nawzajem. Kowariancje wybrano na podstawie znaczących korelacji między kowariancjami a zmiennymi zależnymi i niezależnymi.

Średni wiek pacjentów wynosił 61,9 roku. Tylko 2 z nich zostało zakwalifikowanych do grupy wyłącznie lękowych. Między grupami nie było znaczących statystycznie różnic poza punktacją BDI i HADS-A mierzonych jednokierunkowym testem ANOVA. Grupa wyłącznie lękowych pacjentów wykazała wyraźną korelację z wyższą reaktywnością płytek na serotoninę we wszystkich badaniach. W badaniach agregacyjnych pacjenci depresyjni i lękowi mieli znacząco wyższy poziom reaktywności na serotoninę niż grupa tylko z depresją lub grupa bez depresji i leku, przy czym te dwie nie różniły się od siebie znacząco. Agregacja w odpowiedzi na ADP była wyższa u chorych na depresję, lecz wynik nie był istotny statystycznie. Wyniki w badaniu cytometrycznym były zbliżone. Ciężkość leku mierzona HADS-A wykazała znaczącą korelację z zależną

od serotoniny agregacją w obu badaniach i zarówno przy niskim ($r = 0,25$; $p = 0,023$), jak i wysokim ($r = 0,28$; $p = 0,011$) stężeniu serotoniny. Ciężkość depresji wykazała słabszy i niestały związek ze składowymi reaktywnością płytek. Ani ciężkość depresji, ani leku nie wiązała się z reaktywnością zależną od ADP. W celu lepszego określenia związku ciężkości depresji i leku z reaktywnością płytek przetestowano wielozmienny model kontrolny dla wieku i wskaźnika masy ciała. Lęk pozostał znaczącym predyktorem reaktywności w obu testach, podczas gdy poziom depresji stracił tu wagę jako znaczący czynnik. Poziom ciężkości depresji, który znacząco wpływał na agregację płytek przy wysokich dawkach serotoniny w analizie nieskorygowanej, nie był zatem dalej kojarzony z żadnym z czynników reaktywności.

Mimo istniejącego już skojarzenia czynników psychologicznych z nawracającymi zdarzeniami sercowymi i rosnącymi dowodami, że także lęk może charakteryzować się niezależnym „kardiotoksycznym” oddziaływaniem, jak dotąd powstało na ten temat niewiele badań. Brakuje też pełnego zrozumienia czynników łączących emocje z incydentami sercowymi. Wykazano, że chorzy na depresję mieli większą reaktywność płytek na ADP i serotoninę, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie. Natomiast u osób z lękiem reaktywność płytek była statystycznie większa. W modelu wielozmiennym wykazano, że tylko lęk korelował ze zwiększoną reaktywnością i że była ona wywołana przez serotoninę. Brak związku z ADP może być spowodowany stosowaniem kłopidogrelu. Badanie sugeruje, że jakkolwiek depresja wiąże się ze wzrostem reaktywności płytek, to lęk może przeważać w tym wypadku, i to głównie za sprawą mediacji serotoniny. Ten mechanizm może być odpowiedzialny za nawracające incydenty sercowe u pacjentów z wysokim poziomem leku. Badanie sugeruje, że oprócz *screeningu* depresji także skierowanie uwagi na objawy lękowe może ograniczyć ryzyko zdarzeń sercowych, chociażby przez zwiększenie intensywności farmakoterapii i interwencje behawioralne. Skuteczność takich działań została już udowodniona w przypadku depresji i radzenia sobie ze stresem. Brakuje na razie badań potwierdzających taką skuteczność w przypadku terapii leku. Podsumowując, lęk może być lepszym predyktorem reaktywności płytek u pacjentów z CAD niż depresja.

Bilans korzyści i ryzyka u pacjentów leczonych z powodu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej

na www.ptkardio.pl od 2010-08-19

Źródło informacji:

Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for thromboembolism. *Ann Intern Med*, 2010; 152: 578–589

Autor doniesienia:

Ewa Rzewuska

Autorzy pracy przeprowadzili analizę dostępnych badań prospektywnych dotyczących leczenia pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ), aby określić w tej samej populacji zarówno ryzyko zgonu w przebiegu nawrotu ŻChZZ, jak i ryzyko zgonu w przebiegu poważnych powikłań krwotocznych. Ryzyko zgonu choroby (*case-fatality*) zostało określone jako odsetek pacjentów, którzy umrą z powodu tej jednostki chorobowej. Do analizy włączono 69 opublikowanych badań (13 prospektywnych badań kohortowych i 56 badań randomizowanych).

Większość pacjentów leczono UFH lub LMWH, a następnie antagonistą witaminy K, w 2 badaniach chorzy otrzymywali idraparinuks oraz ksimelagatran, w 1 badaniu fondaparinuxu.

W okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia przeciwkrzepliwego częstość śmiertelnego nawrotu epizodu ŻChZZ autorzy wyliczyli na 0,4% (przedział ufności — CI 0,3–0,6%; $I^2 = 33,0\%$), a śmiertelność w przypadku wystąpienia nawrotu ŻChZZ wynosiła 11,3% (CI 8,0–15,2%; $I^2 = 61,9\%$). Po zakończeniu leczenia przeciwkrzepliwego częstość śmiertelnego nawrotu wyliczono na 0,3 na 100 pacjentolat (CI 0,1–0,4; $I^2 = 10,0\%$), a ryzyko zgonu w przebiegu nawrotu ŻChZZ na 3,6% (CI 1,9–5,7%, $I^2 = 68\%$). Analizowane badania nie rozróżniały pacjentów wyjściowo z zakrzepicą żylną i z zatorowością płucną.

Podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia przeciwkrzepliwego częstość zgonów w wyniku powikłań krwotocznych wyliczono na 0,2% (CI 0,1–0,3%; $I^2 = 28,6\%$), a ryzyko zgonu — na 11,3% (CI 7,5–15,9%, $I^2 = 16,0\%$) między pacjentami z wyjściowo objawową ŻChZZ. Wyniki te nie różniły się w grupie pacjentów z wstępnie roz-

poznaną zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną. Jedynie 2 badania przedstawiły wyniki dotyczące śmiertelnych powikłań krwotocznych po zakończeniu leczenia przeciwkrzepliwego i z tego względu taka analiza nie mogła zostać przeprowadzona.

W omówieniu wyników i dyskusji autorzy zwracają uwagę na fakt, że ryzyko zgonu w przebiegu nawrotu ŻChZZ oraz poważnych powikłań krwotocznych jest zbliżone w czasie leczenia przez 6 miesięcy. Następnie po zakończeniu 3–6-miesięcznej terapii przeciwkrzepliwej ryzyko zgonu w przebiegu nawrotu ŻChZZ znacząco się obniżyło. W świetle dyskusji na temat przewlekłego leczenia pacjentów z idiopatyczną ŻChZZ wyniki autorów budzą niepokój o bezpieczeństwo takiej terapii, przy uwzględnieniu spadku ryzyka zgonu wynikającego z nawrotu choroby.

Problemem badań nad leczeniem ŻChZZ jest brak analiz oceniających śmiertelność ogólną, które pozwoliłyby określić korzyść z leczenia przeciwkrzepliwego z uwzględnieniem poważnych powikłań krwotocznych i ich konsekwencji.

Znaczenie wieku dla oceny stężenia NT-proBNP w diagnostyce dysfunkcji skurczowej lewej komory

na www.ptkardio.pl od 2010-08-20

Źródło informacji:

Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1881–1889

Autor doniesienia:

Ewa Szczerba

Przewlekła niewydolność serca (HF) dotyczy 1–2% populacji, czyli około 25 mln pacjentów na całym świecie. Rokowanie w przewlekłej HF jest poważne, mimo że leczenie farmakologiczne i mechaniczne może znacząco zredukować śmiertelność w tej grupie chorych. By rozpocząć odpowiednie leczenie, są potrzebne sposoby wykrywania przewlekłej HF na wczesnym etapie choroby. Niestety, objawy przewlekłej HF są niespecyficzne i często pojawiają się wraz z objawami innych chorób współistniejących. To wiąże się z niedostateczną diagnostyką, której konsekwencją jest brak leczenia. Najpopularniejszą metodą oceny funkcji serca jest echokardiografia. Jest ona jednak badaniem o ograniczonej dostępności ze względu na cenę sprzętu i potrzebę wykwalifikowanych ultrasonografistów. Z tego powodu ogólnodostępny marker służący do wstępnej oceny chorych, u których podejrzewa się obecność HF, w podstawowej opiece zdrowotnej byłby bardzo przydatny. Idealny biomarker powinien cechować się wysoką czułością, mieć wartość prognostyczną, być łatwy i tani w użyciu. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

przedstawiło rekomendacje, w których zaleca użycie stężenia peptydów natriuretycznych do wykluczenia HF u pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej. Wiele badań potwierdziło, że zarówno BNP, jak i NT-proBNP pozwalają na ocenę podejrzaną HF. Jednym z problemów, który zauważają autorzy artykułu, jest rola BNP i NT-proBNP w wykluczeniu HF u starszych pacjentów. Wraz z wiekiem wzrasta stężenie peptydów natriuretycznych z powodu wzrostu częstości i zaawansowania subklinicznych patologii serca. To może się wiązać z ryzykiem otrzymywania wielu wyników fałszywie pozytywnych w tej grupie pacjentów. Z kolei przyjęcie jednej wartości odcięcia dla wszystkich grup wiekowych może prowadzić do nierozpoznawania przypadków HF w populacji młodszych pacjentów. Autorzy zarzucają, że słabą stroną poprzednich badań poświęconych tej tematyce jest mała liczba osób uniemożliwiająca analizę wiekową.

Prezentowana praca powstała dzięki współpracy wielu ośrodków klinicznych. Uzyskano dane od 5508 pacjentów z 10 badań przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii, Nowej Zelandii, Europie i Stanach Zjednoczonych. Autorzy skupili się na ocenie użyteczności stężenia NT-proBNP w identyfikacji zmniejszonej funkcji skurczowej lewej komory (frakcja skurczowa lewej komory [(LVEF) $\geq 40\%$] u pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej. Uzyskali wiele opublikowanych i niepublikowanych danych klinicznych od pacjentów, u których wykonano badanie echokardiograficzne wraz z oceną LVEF oraz zmierzono stężenie NT-proBNP za pomocą wystandaryzowanych testów (Elecsys 2010 system). U pacjentów oceniono również funkcję nerek za pomocą GFR. Następnie przeprowadzono metaanalizę

uzyskanych danych w celu ustalenia punktów odcięcia dla poszczególnych grup wiekowych. Obliczenia statystyczne przeprowadzono, zwracając szczególną uwagę na zachowanie wysokiej czułości i negatywnej wartości predykcyjnej oraz utrzymanie swoistości na poziomie co najmniej 50%. Przeprowadzono również analizy w zależności od płci. Przeanalizowano wyniki uzyskane od 2568 kobiet i 2940 mężczyzn. Średnia wieku wyniosła 62 lata (18–100), częstość występowania zmniejszonej LVEF — 18% (2,2–50%), średnia wartość GFR — 75 ml/min. Pola pod krzywą ROC wahały się od 0,83 do 0,97 dla poszczególnych badań. Końcowa wartość pola pod krzywą wyniosła 0,89 (przedział ufności — CI: 0,88–0,9). Zoptymalizowane według wieku punkty odcięcia wynikające z krzywej ROC, z założeniem 50-procentowej swoistości, wyniosły 41 ng/l dla pacjentów < 50. rż., 73 ng/l dla pacjentów między 50. a 75. rż. oraz 223 ng/l dla pacjentów > 75. rż. Dla potrzeb dalszej analizy liczby te zaokrąglono odpowiednio do 50 ng/l (czułość 99,2%; swoistość 57,2%; negatywna wartość predykcyjna 99,7%), 75 ng/l (95,9%; 51%; 96,8%) i 250 ng/l (87,9%; 53,7%; 92,4%). Przy użyciu wspólnego punktu odcięcia dla wszystkich grup wiekowych w wysokości 125 ng/l uzyskano odpowiednio czułość 89,1%; 91,9%; 94,3%; swoistość 84%; 69,1% i 29,3% oraz negatywną wartość predykcyjną 97,7%; 97,6% oraz 93,4%. Użycie wartości 400 ng/l dało wyniki znacznie słabsze. Wykluczenie pacjentów bezobjawowych (w klasie NYHA I) oraz pacjentów przyjmujących leki wazoaktywne nie wpłynęło na wyniki analizy.

Według autorów wyniki powyższych badań świadczą, że NT-proBNP spełnia kryteria testu przesiewowego w celu wykluczenia niewydolności lewej komory u pacjentów z podejrzeniem HF. Stężenia peptydów natriuretycznych zależą od ciężkości odchyżeń w funkcji i budowie serca, łącznie ze wzrostem ciśnienia w jamach serca. Należy wyraźnie podkreślić, że peptydy natriuretyczne nie mogą zastąpić technik obrazowych w ustaleniu ostatecznej diagnozy, lecz mogą stanowić rodzaj przepustki do dalszej diagnostyki echokardiograficznej. Jedno z badań, którego wyniki były włączone do prezentowanej metaanalizy, wykazało, że oznaczenie NT-proBNP w podstawowej opiece zdrowotnej znacząco poprawia celność diagnozy w porównaniu z bazowaniem jedynie na objawach podczas ustalania rozpoznania. We wszystkich badaniach, które podejmowały tematykę punktu odcięcia wartości NT-proBNP dla wykluczenia upośledzenia skurczowej funkcji lewej komory, wyniki te oscylowały między wartościami 100–160 ng/l z negatywną wartością prognostyczną 92–100% oraz pozytywną 15–76%. Przy przyjęciu odpowiednich punktów odcięcia NT-proBNP wykazuje bardzo wysoką czułość, co ogranicza do minimum możliwość pominięcia pacjentów z HF przez ten test przesiewowy. Ponadto dane z kopenhaskiego laboratorium echokardiograficznego dowodzą dużej efektywności finansowej tej metody — stosując test przesiewowy NT-proBNP z punktem odcięcia na poziomie 125 ng/l i wykonując echokardiogramy jedynie u osób, które przekroczyły ten limit, przeprowadzono o 40–45% mniej badań obrazowych.

Autorzy zwracają również uwagę na pułapki związane z używaniem NT-proBNP jako markera niewydolności funkcji skurczowej lewej komory. Stężenie NT-proBNP jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn, lecz był to czynnik mało istotny w analizowanych badaniach, co oznacza, że można używać tych samych punktów odcięcia niezależnie od płci. Stężenie NT-proBNP jest również niższe u osób otyłych, lecz fakt ten nie ma znaczenia klinicznego. Zarówno BNP, jak i NT-proBNP rośnie wraz z upośledzeniem funkcji nerek, ale ma to znaczenie kliniczne dopiero przy osiągnięciu stężenia kreatyniny w osoczu > 200 $\mu\text{mol/l}$. Oba parametry rosną również w migotaniu przedsionków, przy przeroście lewej komory oraz w ciężkiej stenozie aortalnej. Mimo że teoretycznie wazoaktywne leki, takie jak diuretyki czy inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, mogłyby zmniejszać stężenia peptydów natriuretycznych, nie zaobserwowano takiego zjawiska w przedstawianej metaanalizie. Autorzy przypominają, że liczba osób z dysfunkcją lewej komory, które nie stosowały takiego leczenia, była niewielka (2,9% badanych), co mogło wpływać na wyniki analizy. Wiek jest również czynnikiem, który silnie wiąże się ze wzrostem NT-proBNP. Może to być wynikiem zmian w metabolizmie peptydów natriuretycznych, zależnych od wieku zmian w sercu oraz upośledzenia funkcji nerek. Według autorów spadek wartości pola pod krzywą w grupie pacjentów > 75. rż. można wiązać z większą liczbą czynników wpływających na stężenie NT-proBNP. Średnia wartość NT-proBNP u osoby w wieku 80 lat wynosi około 150 ng/l. U tych pacjentów często występują objawy HF, co przy przyjęciu punktu odcięcia na poziomie 125 ng/l mogłoby spowodować wiele fałszywie dodatnich podejrzeń HF. Jest to jeden z silnych argumentów za wprowadzeniem norm zależnych od wieku dla stężeń definiujących punkty odcięcia dla NT-proBNP. Autorzy podkreślają, że obecne europejskie rekomendacje sprawiają, że swoistość testu dla starszych grup pacjentów i czułość dla młodszych jest niewystarczająca. Sugerują również, że przyjęty w nowych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2008 roku punkt odcięcia na poziomie 400 ng/l jest za wysoki i nieadekwatny u pacjentów z przewlekłą HF. Pochodzi on z badań nad stężeniem peptydów natriuretycznych w ostrej HF. Na przykład w badaniu ICON dotyczącym ostrej HF średnie stężenie NT-proBNP przy przyjęciu wynosiło 4639 ng/l, podczas gdy u pacjentów z stabilną przewlekłą HF, z upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory wynosi on średnio 108,8 ng/l. Mimo że w prezentowanym badaniu 25% pacjentów miało GFR < 61,8 ml/min, czynność nerek nie okazała się istotna dla użyteczności testu z użyciem NT-proBNP. Autorzy przyznają, że ograniczeniem badania jest koncentracja jedynie na upośledzeniu funkcji skurczowej. Wynika to z jego retrospektywnego charakteru i niemożności otrzymania danych dotyczących rozkurczowej funkcji serca u wszystkich pacjentów.

Podsumowując, NT-proBNP może być używane jako test przesiewowy w celu wykrycia upośledzenia funkcji skurczowej lewej komory u pacjentów z objawami HF. Badania obrazowe powinny być zarezerwowane dla osób o podwyższonym stężeniu NT-proBNP lub dla chorych,

u których mimo braku parametrów biochemicznych nadal istnieje silne podejrzenie upośledzenia funkcji skurczowej lewej komory. Za pomocą zależnych od wieku punktów odcięcia udało się zoptymalizować celność diagnoz, zminimalizować możliwość przeoczenia pacjentów

z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory oraz zracjonalizować wykonywanie badań echokardiograficznych. Autorzy zalecają przyjęcie wartości 50 ng/l (< 50. rż.), 75 ng/l (50–75 lat) i 250 ng/l (> 75. rż.) jako najbardziej optymalnych punktów odcięcia dla wartości NT-proBNP.

Wpływ leczenia obniżającego stężenie homocysteiny witaminą B12 i kwasem foliowym na śmiertelność i zachorowalność pacjentów po zawale serca (badanie SEARCH)

na www.ptkardio.pl od 2010-08-20

Źródło informacji:

Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ i wsp. Effects of homocystein-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors. *JAMA*, 2010; 303: 2486–2494

Autor doniesienia:

Iwona Pikto-Pietkiewicz

Badania obserwacyjne wielokrotnie wykazywały, że występowanie miażdżycy tętnic jest częstsze u osób z podwyższonym stężeniem homocysteiny we krwi niezależnie od innych czynników ryzyka. Metaanaliza badań prospektywnych wykazała, że po uwzględnieniu znanych czynników ryzyka niższe stężenie homocysteiny (o 25%) wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej serca (o 11%) i z niższym ryzykiem wystąpienia udaru (o 19%). Codzienne przyjmowanie kwasu foliowego obniża stężenie homocysteiny o około 25%, a dodanie witaminy B12 o dalsze 7%. Kwas foliowy jest tani, dlatego też możliwość jego zastosowania w prewencji miażdżycy tętnic budzi spore zainteresowanie.

Dotychczas przeprowadzono 7 szeroko zakrojonych badań dotyczących związku między obniżaniem stężenia homocysteiny za pomocą kwasu foliowego a rozwojem miażdżycy tętnic, ale żadne z nich nie wykazało jednoznacznych efektów ochronnych. Niejasne było, czy te niezbyt obiecujące rezultaty są wynikiem na przykład zbyt krótkiego czasu leczenia, atenuacji efektu poprzez dodatkowy wpływ szeroko prowadzonego wzbogacania żywności kwasem foliowym czy faktycznym brakiem korzyści. Analiza podgrup przeprowadzona w badaniu HOPE-2 oraz metaanaliza pozostałych badań sugerują możliwość istnienia pozytywnego wpływu suplementacji kwasu foliowego na ryzyko wystąpienia udaru.

Badanie SEARCH trwało prawie 7 lat i dotyczyło 12 064 osób z zawałem serca (MI) w wywiadzie. Długi czas trwania oraz duża liczba osób uczestniczących w badaniu pozwalają na zdecydowanie dokładniejszą i wiarygodną ocenę wpływu obniżania stężenia homocysteiny za pomocą kwasu foliowego i witaminy B12 na miażdżycę tętnic, zarówno jeśli chodzi o korzyści, jak i potencjalne zagrożenia.

W badaniu wzięli udział mężczyźni i kobiety w wieku 18–80 lat z MI w wywiadzie, którzy nie mieli typowych

wskazań do podawania kwasu foliowego, ze stężeniem cholesterolu we krwi wynoszącym co najmniej 135 mg/dl, jeśli przyjmowali wcześniej statyny, lub 174 mg/dl, jeśli nie otrzymywali wcześniej statyn. Wyłączeniu z badania podlegały osoby z przewlekłymi schorzeniami wątroby, nerek lub mięśni, występowaniem nowotworu w wywiadzie (z wyjątkiem nowotworu skóry innego niż czerniak), osoby przyjmujące leki mogące wchodzić w interakcje. Osoby spełniające kryteria zostały włączone do badania i losowo podzielone na grupy przyjmujące raz dziennie kwas foliowy 2 mg i 1 mg witaminy B12 lub placebo oraz w odrębnej randomizacji 80 mg lub 20 mg simwastatyny. Randomizacja trwała od września 1998 do października 2001 roku. Pacjenci mieli się zgłaszać na wizyty kontrolne po 2, 4, 8 i 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy, aż do ostatniej wizyty kontrolnej, która miała miejsce między październikiem 2007 a czerwcem 2008 roku. W trakcie obserwacji zbierano dokładne informacje na temat każdego podejrzenia MI czy udaru, interwencji naczyniowych, zatoru płucnego, nowotworu lub innych zdarzeń niepożądanych. Zbierano również dane na temat wszystkich hospitalizacji (także 1-dniowych). Uwzględniano dolegliwości i objawy typu bólu mięśniowego, słabości czy jakichkolwiek innych potencjalnych efektów ubocznych mogących wynikać ze stosowanego leczenia. Podawane witaminy spowodowały obniżenie stężenia homocysteiny średnio o 3,8 $\mu\text{mol/l}$ (28%). W trakcie 6,7-letniej obserwacji poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 1537 spośród 6033 uczestników (25,5%) przyjmujących kwas foliowy i witaminę B12 i u 1493 spośród 6031 (24,8%) osób przyjmujących placebo [współczynnik ryzyka (RR) 1,04; 95% CI 0,97–1,12; $p = 0,28$]. W przedłużonej obserwacji w dalszym ciągu nie pojawiły się istotne korzyści. Nawet u osób z wyjściowo największym stężeniem homocysteiny leczenie i obniżenie stężenia homocysteiny nie spowodowały istotnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego. Nie zaobserwowano żadnych większych różnic również między innymi podgrupami pacjentów, włączając w to osoby przyjmujące 80 mg v. 20 mg simwastatyny dziennie. W porównaniu z grupą przyjmującą placebo stosowanie kwasu foliowego w połączeniu z witaminą B12 wiązało się z nieistotnym niekorzystnym trendem w odniesieniu do zgonu wywołanego chorobą wieńcową (CHD) (RR 1,10; 95% CI 0,96–1,25) oraz pozawieńcowej reawaskularyzacji (RR 1,18; 95% CI 0,95–1,46). Dodatkowo, przyjmowanie tych witamin nie wywołało żadnego zna-

czego efektu w zakresie udaru mózgu [witaminy 269 (4,5%) v. placebo 265 (4,4%)], zarówno zakończonego, jak i niezakończonego zgonem, a także w zakresie udarów niedokrwiennych [witaminy 243 (4,0%) v. placebo 245 (4,1%); RR 0,99; 95% CI 0,83–1,19]. Również w przypadku innych zdarzeń sercowo-naczyniowych nie wystąpiła istotna różnica: hospitalizacja z powodu stabilnej lub niestabilnej duszniczy bolesnej [witaminy 753 (12,5%) v. placebo 708 (11,7%)], hospitalizacja lub zgon w wyniku niewydolności serca [witaminy 260 (4,3%) v. placebo 248 (4,1%), przejściowych ataków niedokrwienych mózgu [witaminy 136 (2,3%) v. placebo 169 (2,8%)], a także zatoru płucnego [witaminy 52 (0,9%) v. placebo 60 (1,0%)].

Nie zaobserwowano również widocznych różnic między całkowitą liczbą zgonów sercowo-naczyniowych [witaminy 578 (9,6%) v. placebo 559 (9,3%); RR 1,04; 95% CI 0,92–1,16] lub innych zgonów pozanaczyniowych [witaminy 405 (6,7%) v. placebo 392 (6,5%); RR 1,04; 95% CI 0,90–1,19]. Wśród osób przyjmujących witaminy nieco częściej występował zgon w wyniku ostrego MI i choroby wieńcowej, jednak różnica ta była statystycznie nieistotna i została zrównoważona przez nieco mniejszą śmiertelność z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe w tej grupie. Po wyłączeniu z badania osób, które zmarły z przyczyn naczyniowych w ciągu pierwszego roku od rozpoczęcia terapii (witaminy 8,8% v. placebo 8,5%; RR 1,03; 95% CI 0,91–1,16), nadal nie zaobserwowano korzyści wynikających z suplementacji kwasem foliowym i witaminą B12.

Zdiagnozowano 678 (11,2%) nowych przypadków pierwotnych nowotworów (z wyjątkiem nowotworu skóry innego niż czerniak) wśród osób przyjmujących kwas foliowy i witaminy B12 v. 639 (10,6%) spośród osób przyjmujących placebo (RR 1,07; 95% CI 0,96–1,19). Nowotwory te wywołały zgon 260 (4,3%) osób z grupy pierwszej v. 252 (4,2%) osób z grupy drugiej (RR 1,03; 95% CI

0,87–1,23). Różnice te nie są istotne, jak również nie zaobserwowano znaczących różnic w lokalizacji nowotworu.

Suplementacja kwasem foliowym i witaminą B12 nie wpłynęła na wartość ciśnienia krwi, jak również nie zmieniła znacząco parametrów hematologicznych, choć pewne nieprawidłowości obserwowane przy niedoborze tych witamin były znacznie rzadziej zgłaszane w grupie stosującej suplementację. Niskie stężenie folianów i podwyższone stężenie homocysteiny były związane z podwyższonym ryzykiem występowania osteoporozy i złamań, jednak liczba złamań była podobna w obydwu grupach. Nie potwierdzono również żadnych poważnych działań niepożądanych wynikających z przyjmowania witamin.

Badanie SEARCH wykazało, że stosowanie 2 mg kwasu foliowego i 1 mg witaminy B12 nawet przez długi czas, pomimo istotnego obniżenia stężenia homocysteiny we krwi o średnio 3,8 $\mu\text{mol/l}$, nie wywiera dodatkowych korzystnych działań w odniesieniu do poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Mimo sugestii, że terapia taka może zmniejszać ryzyko udaru, badanie SEARCH również i w tym zakresie nie wykazało znaczących efektów leczenia witaminami. Metaanaliza 8 badań (włącznie z SEARCH) dotyczących 37 485 osób potwierdza, że suplementacja kwasem foliowym nie ma istotnego korzystnego wpływu na ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR 1,01; 95% CI 0,97–1,05) ani na żadne z ocenianych zdarzeń osobno. Warto również zaznaczyć, że SEARCH nie potwierdza doniesień o związku kwasu foliowego z powstawaniem nowotworów. Wyniki badania SEARCH wskazują, jak istotne jest skupienie się na odpowiednio prowadzonym leczeniu (leki hipolipemizujące, hipotensyjne) i zmianach stylu życia (zwłaszcza zaprzestaniu palenia tytoniu oraz unikaniu nadwagi i otyłości) w celu uzyskania obniżenia ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych.

Obturacyjny bezdech senny a występowanie choroby wieńcowej i niewydolności serca

na www.ptkardio.pl od 2010-08-20

Źródło informacji:

Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure. *The Sleep Heart Health Study. Circulation*, 2010; 122: 352–360

Autor doniesienia:

Łukasz Januszkievicz

Obturacyjny bezdech senny (OBS) definiowany jako nawracające, częściowe lub całkowite zapadnięcie się górnych dróg oddechowych podczas snu jest częstą chorobą dotyczącą około 9% dorosłych kobiet i 24% dorosłych mężczyzn. W wielu badaniach obejmujących stosunkowo dużą populację udowodniono związek między OBS a cho-

robą wieńcową (CHD). Ostatnio powiązано również nieleczonego OBS z nawrotami chorób sercowo-naczyniowych. Nieleczonego OBS jest zwykle spowodowany odmową lub zaprzestaniem leczenia systemem do utrzymywania stale dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP). W tych badaniach można mieć do czynienia z tzw. *healthy user bias*. Ponadto, w badanych populacjach nie było kobiet lub ich udział był zbyt niski.

Według retrospektywnych badań OBS występuje u 11–37% pacjentów z niewydolnością serca (HF). W jednym badaniu u 56% pacjentów z nowo zdiagnozowanym OBS wykryto echokardiograficznie zaburzenia rozkurczu lewej komory, w grupie kontrolnej — 20%. CPAP poprawia funkcję rozkurczową lewej komory i frakcję wyrzutową. Zgodnie z wiedzą autorów, nie opublikowano dotychczas prospektywnych badań opisujących związek OBS z występowaniem HF.

Aby ocenić niezależny wpływ OBS na występowanie chorób sercowo-naczyniowych, w 1994 roku rozpoczęto wielośrodkowe, prospektywne badanie *Sleep Heart Health Study* (SHHS). Przeprowadzono je w większej liczebnie populacji, dzięki czemu zredukowano ryzyko, że dobór próby wpłynie na fałszywy związek OBS z chorobami sercowo-naczyniowymi. Ponadto w badanej próbie odpowiedni stosunek płci pozwolił na uogólnienie wyników. W opisywanym badaniu przedstawiono częstość występowania CHD i HF w grupie pacjentów wolnych od tych chorób w momencie włączenia do SHHS.

Spośród 10 737 uczestników badania SHHS 6441 (60%) włączono do obecnego badania i poddano badaniu polisomnograficznemu. Następnie wyłączono grupę 2019 pacjentów (z powodu braku wartości BMI, wartości ciśnienia tętniczego, danych dotyczących palenia tytoniu, stężeń frakcji lub wątpliwości dotyczących jakości danych), pozostawiając do końcowej analizy 4422 osób (2495 kobiet, 1927 mężczyzn). Następnie uczestnicy poddali się polisomnografii. Bezdech określono jako kompletny lub niecałkowity brak przepływu powietrza trwający ≥ 10 s, a spłytenie oddechu jako dostrzegalny spadek przepływu powietrza lub o amplitudzie ≥ 10 s w badaniu pletyzmograficznym. Oba stany wymagały $\geq 4\%$ desaturacji hemoglobiny. Wskaźnik bezdechów i spłyceń oddychania (AHI) zdefiniowano jako średnią liczbę bezdechów i spłyceń oddychania na godzinę snu.

Wystąpienie CHD zdefiniowano jako: pierwszy zawał serca (MI), zgon w wyniku CHD lub rewaskularyzację w wyniku CHD w czasie między podstawowym badaniem polisomnograficznym a końcowym *follow-up* (1.04.2006).

Średnio 8,7-roczej obserwacji poddano 4422 uczestników badania bez CHD ani HF. Tak jak oczekiwano, OBS wiązał się z płcią męską, wyższym BMI, wyższym ciśnieniem skurczowym, niższym stężeniem cholesterolu frakcji HDL, nadciśnieniem i cukrzycą. Mediana AHI wyniosła 2,7 u kobiet i 6,2 u mężczyzn. Chociaż u 24% mężczyzn i u 11% kobiet stwierdzono co najmniej umiarkowany OBS (zdefiniowany jako $AHI \geq 15$) w podstawowym badaniu polisomnograficznym, tylko u 208 (5,5%) z 3794 uczestników lekarz zdiagnozował OBS w ciągu 5 lat po badaniu, włączając 18,6% osób z $AHI \geq 15$. Jedynie 79 badanych (2,1%) leczyło się z powodu OBS, w tym 52 (8,4%) z $AHI \geq 15$.

W czasie obserwacji zanotowano 473 epizody CHD: 76 zgonów z powodu CHD, 185 MI, 212 zabiegów rewaskularyzacyjnych. Współczynnik występowania CHD wyniósł 20,1 na 1000 osobolat u mężczyzn i 8,7 na 1000 osobolat u kobiet i wzrastał wraz z zaawansowaniem OBS tylko u mężczyzn. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że OBS jest znaczącym predyktorem CHD (MI, rewaskularyzacji lub zgonu z powodu CHD) w grupie mężczyzn ≤ 70 . roku życia (dopasowany współczynnik hazardu 1,1; 95% CI 1,00–1,21) na 10-punktowy wzrost AHI, ale nie u starszych mężczyzn lub kobiet w jakimkolwiek wieku. Grupa mężczyzn w wieku 40–70 lat z $AHI \geq 30$ była o 68% bardziej narażona na rozwój CHD niż osoby z $AHI < 5$. Po włączeniu mężczyzn i kobiet do jednego modelu test na interakcję osiągnął graniczną wartość istotności ($p = 0,05$) dla związku płci z AHI. Badacze odnoto-

wali 308 przypadków HF, z czego 144 (46,7%) miało również CHD. Współczynnik występowania HF wyniósł 9,2 na 1000 osobolat u mężczyzn i 8,1 na 1000 osobolat u kobiet i wzrastał wraz z zaawansowaniem OBS. Mężczyźni z $AHI \geq 30$ byli o 58% bardziej narażeni na rozwój HF niż osoby z $AHI < 5$. Po włączeniu kobiet i mężczyzn do jednego modelu test na interakcję wykazał istotny związek płci z AHI ($p = 0,03$).

Opisywane badanie przeprowadzone na szerokiej populacji w wieku > 40 lat pokazało znacznie słabszy niż w poprzednich badaniach na grupach klinicznych związek OBS z CHD u mężczyzn. Uczestnicy badania SHHS w odróżnieniu od grup w innych próbach byli starsi i nie odbiegali od populacji pod względem danych demograficznych. Dzięki temu włączono wiele osób z bezobjawowym OBS. Możliwe, że ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych jest u nich stosunkowo niższe od ryzyka u osób, które zgłaszają się z OBS do poradni leczenia zaburzeń snu. Ponowna analiza danych z badania Marina i wsp. pokazała, że pacjenci w wieku 30–50 lat cechują się najwyższym ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego. Jeśli ryzyko sercowo-naczyniowe związane z OBS obniża się wraz z wiekiem, badanie SHHS (ze średnią wieku 62 lata) może zaniżać prawdziwe ryzyko sercowo-naczyniowe związane z OBS. Rzeczywiście, w opisywanym badaniu ryzyko wystąpienia CHD związane z OBS było istotne statystycznie u mężczyzn < 70 . roku życia, chociaż modyfikacja wieku nie wykazała istotności statystycznej (może to odpowiadać błędowi I stopnia). Ryzyko sercowo-naczyniowe może się zmniejszać wraz z wiekiem z powodu różnic w patofizjologii OBS osób starszych i młodszych.

W wielu badaniach opisano związek OBS z HF. Nie-wydolność serca powoduje niestabilność oddechową i poprzez redukcję unerwienia przepony i krtani może wywoływać centralny bezdech senny lub OBS. I na odwrót, OBS może się przyczyniać do rozwoju lub progresji HF. Jak sugerują wyniki innych mniejszych badań, leczenie OBS za pomocą CPAP poprawiało funkcję serca u pacjentów z HF. W opisywanym badaniu pokazano, że u mężczyzn z zaawansowanym OBS skorygowane ryzyko wystąpienia HF jest o 58% wyższe niż u mężczyzn bez OBS. Może to wynikać ze zmian ciśnienia spowodowanych zapadnięciem dróg oddechowych, co z kolei podwyższa ciśnienie w lewej komorze.

Obturacyjny bezdech senny może wpływać na rozwój CHD poprzez okresową hipoksemię i hiperkapnię podczas snu, co może powodować ogólnoustrojową reakcję zapalną, dysfunkcję śródbłonna, oporność na insulinę, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię i cukrzycę. Zaskakujący okazał się związek OBS z CHD i HF jedynie w populacji męskiej. Takich różnic nie zaobserwowano w poprzednich badaniach (w których uczestniczył niewielki odsetek płci żeńskiej lub nie było w nich kobiet). Taka różnica może być spowodowana rzadszym występowaniem zaawansowanego OBS u kobiet lub starszym wiekiem kobiet, u których rozwija się OBS (najczęściej po menopauzie).

Opisywane badanie ma wiele zalet w porównaniu z poprzednimi prospektywnymi pracami oceniającymi wpływ OSA na choroby sercowo-naczyniowe. Należy wymienić: prospektywne zbieranie zmiennych wpły-

wających na czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, skategoryzowaną, szeroką populację, odpowiedni współczynnik feminizacji oraz wyłączenie osób z CHD lub HF w momencie klasyfikacji do badania. Badanie to zostało przeprowadzone w ośrodkach z dużym doświadczeniem w epidemiologii chorób sercowo-naczyniowych.

W ograniczeniach badania wymieniono następujące zagadnienia: starszy wiek badanej grupy zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia tzw. *healthy user bias* i zapobiega ocenie ryzyka CHD w grupie młodszych dorosłych, w której to ryzyko wynikające z OBS jest największe. Ponadto, nie u wszystkich osób rutynowo przepro-

wadzano badanie echokardiograficzne, nie rozróżniano skurczowej i rozkurczowej niewydolności serca, nie używano skali NYHA do oceny zaawansowania choroby. Nie można wykluczyć wpływu niemierzalnych czynników wpływających na ryzyko sercowo-naczyniowe (dieta, ruch) na wyniki badania.

Podsumowując, powyższe badanie wykazało, że obturacyjny bezdech senny zwiększa ryzyko wystąpienia HF w szerokiej populacji, w średnim wieku i starszych mężczyzn, jak również zwiększa ryzyko choroby wieńcowej u mężczyzn w wieku średnim. Sugeruje się także występowanie różnic między płciami w ryzyku sercowo-naczyniowym wynikającym z OBS.