

Przegląd Doniesień Naukowych

Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego



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

Nr 3, marzec 2011

Spożycie orzechów a stężenie lipidów we krwi

na www.ptkardio.pl od 2010-08-18

Źródło informacji:

Sabaté J, Oda K, Ros E. Nut consumption and blood lipid levels. *Arch Inter Med*, 2010; 170: 821–827

Autor doniesienia:

Iwona Pikto-Pietkiewicz

Zmiana diety i nawyków żywieniowych w celu obniżenia stężenia cholesterolu we krwi stanowi podstawę prewencji i leczenia choroby wieńcowej (CHD). Ostatnio w centrum zainteresowania znalazły się orzechy ze względu na swój potencjał w obniżaniu ryzyka wystąpienia CHD i zmniejszaniu stężenia lipidów we krwi związany z ich właściwościami odżywczymi. Orzechy są bogate w proteiny roślinne (10–25%) oraz w tłuszcze (50–75%), wśród których dominują nienasycone kwasy tłuszczowe. Orzechy są również bogatym źródłem błonnika pokarmowego, minerałów (np. miedzi, magnezu, potasu), witamin (np. kwasu foliowego, niacyny, witaminy E, witaminy B6), a także innych istotnych składników pokarmowych, takich jak fenolowe antyoksydanty i fitosterole. Badania epidemiologiczne wykazały, że systematyczne spożywanie orzechów obniża ryzyko zachorowania na CHD. Na podstawie 4 dużych badań epidemiologicznych ustalono, że średni spadek ryzyka wystąpienia CHD wynosił 37% u osób spożywających 4 lub więcej porcji orzechów tygodniowo w stosunku do tych, którzy spożywali je w dużo mniejszych ilościach lub wcale. Postulowano już wiele mechanizmów, poprzez które orzechy chronią przed wystąpieniem CHD, ale najwięcej uwagi poświęcono ich

właściwościom obniżającym stężenie lipidów we krwi. Przeprowadzono ponad 25 badań oceniających wpływ obecności orzechów w diecie na stężenie lipidów we krwi. Badania te prowadzono w 7 krajach i 23 z nich zostało opublikowanych. Badania różniły się między sobą projektem, kryteriami doboru badanych, czasem trwania oraz rodzajem i ilością spożywanych orzechów. Autorzy ocenili na ich podstawie wpływ spożywania orzechów na stężenie lipidów we krwi. Zbadali także, czy efekty te utrzymują się po uwzględnieniu dodatkowych zmiennych, takich jak wiek, płeć, rodzaj orzechów, dieta czy wskaźnik masy ciała (BMI).

W bazie MEDLINE wyszukano wszystkie angielskojęzyczne badania przeprowadzone wśród ludzi w czasie od 1.01.1992 do 31.12.2004 roku zajmujące się kwestią wpływu orzechów na stężenie lipidów. Wyszukiwanie obejmowało hasła, takie jak: człowiek, cholesterol, orzechy, migdały, nerkowiec, orzech ziemny, pekan, orzechy piniowe, pistacje, orzechy makadamia, orzech włoski, orzech laskowy. Warto zaznaczyć, że orzeszki ziemne należą do rodziny roślin strączkowych, ale ze względu na cechy odżywcze autorzy badania postanowili je włączyć do grupy orzechów. Aby artykuł został włączony do analizy, musiał spełniać następujące kryteria: musiał dotyczyć ludzi, musiała istnieć grupa odniesienia, wiarygodne badania stężeń lipidów przed rozpoczęciem spożywania orzechów, zmiana diety polegała wyłącznie na rozpoczęciu spożywania orzechów, orzechy spożywano przez co najmniej 3 tygodnie, osoby badane nie mogły przyjmować w ostatnim czasie leków hipolipemizujących i nie wystąpiła u nich zmiana masy ciała do czasu zakończenia obserwacji.

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

Spośród 25 badań 16 wykorzystywało metodę skrzyżowania (*crossover design*), 7 — metodę sekwencyjną (*consecutive design*), a 2 — model równoległy. Liczba badanych wynosiła 10–49 (śr. 20 osób), a wiek — 19–86 lat (śr. 46 lat). Wszystkie badania, z wyjątkiem 4, obejmowały osoby obydwu płci, w sumie uczestniczyło w nich 307 mężczyzn i 276 kobiet. Osoby biorące udział w 9 badaniach miały hipercholesterolemię [średnie stężenie cholesterolu całkowitego (TC) wynosiło 236–259 mg/dl, cholesterolu LDL (LDL-C) — 154–178 mg/dl], osoby biorące udział w 16 badaniach miały prawidłowe stężenia cholesterolu (TC: 125–222 mg/dl, LDL: 67–142 mg/dl). Wartości BMI mieściły się w zakresie 17–49 (śr. 27). Dzielne spożycie orzechów wynosiło 23 a 132 g (śr. 67 g). W porównaniu z dietą kontrolną, dieta zawierająca orzechy obniżyła stężenie TC, LDL-C, stosunek LDL-C do HDL-C oraz stosunek TC do HDL-C ($p < 0,001$ dla wszystkich zmian). Spożywanie orzechów nie wpływało na stężenie HDL-C, nie zaobserwowano także istotnego wpływu na zmianę stężenia triglicerydów z wyjątkiem grupy osób z hipertriglicydemią, u których następowało obniżenie ich stężenia. Efekt, jaki wywierały orzechy, był zbliżony u kobiet i u mężczyzn ($p > 0,2$ dla wszystkich zależności orzechy–płeć), jak również był podobny we wszystkich grupach wiekowych ($p > 0,2$ dla wszystkich zależności orzechy–wiek). Wyniki były również niezależne od rodzaju spożywanego orzecha ($p > 0,45$). Efekt obniżenia stężenia LDL-C był większy u osób z wyjściowo wyższym stężeniem LDL-C, wyniki różniły się dla osób z wyjściowym stężeniem LDL-C mniejszym niż 130 mg/dl v. większym niż 160 mg/dl (średni spadek 12,5 mg/dl dla TC i 14,9 mg/dl dla LDL-C). Okazało się również, że hipolipemizujący efekt wywierany przez orzechy jest także zależny od BMI: u osób z niższym BMI zaobserwowano silniejszą odpowiedź na orzechy w diecie. Istotną zależność między wpływem orzechów a wartością BMI stwierdzono dla stosunku LDL-C do HDL-C oraz stosunku TC do HDL-C ($p = 0,02$ dla obydwu). Podobne trendy zaobserwowano dla stężenia TC, LDL-C i triglicerydów, jednak wyniki formalnego testu nie osiągnęły wartości istotnych statystycznie.

Spożywanie orzechów wywierało relatywnie największy wpływ na stężenie TC i LDL-C (odpowiednio –7,4% i –9,6%) w porównaniu z dietą kontrolną (dieta Western v. dieta śródziemnomorska, odpowiednio –4,3% i –6,7%) lub dietą niskotłuszczową (odpowiednio 4,1% i 6,0%).

Należy podkreślić, że efekty lipidowe wywierane przez spożywanie orzechów są zależne od dawki. Gdy pokrywały one 20% zapotrzebowania energetycznego [ekwiwalent 71 g (2,5 oz) przy diecie 2000 kcal], stężenie lipidów we krwi było obniżone o 9,9 mg/dl (zmiana o 4,5%) dla TC i o 9,5 mg/dl (zmiana o 6,5%) dla LDL-C. Gdy

orzechy pokrywały 12,2% zapotrzebowania energetycznego (ekwiwalent 43 g), to stężenie lipidów zmniejszało się odpowiednio dla TC o 7,1 mg/dl (zmiana o 3,2%) i dla LDL-C o 7,2 mg/dl (zmiana o 4,9%). Przy pokryciu 10% zapotrzebowania energetycznego (ekwiwalent 35 g) następowało zmniejszenie o 6,1 mg/dl (zmiana o 2,8%) dla TC i 6,2 mg/dl (zmiana o 4,2%) dla LDL-C. Podobne zależności od dawki ustalono dla stosunku LDL-C do HDL-C oraz dla triglicerydów u osób z wyjściowym stężeniem triglicerydów wynoszącym co najmniej 150 mg/dl.

Dzięki niniejszej analizie obejmującej 583 osoby uczestniczące w 25 klinicznych badaniach udowodniono, że włączenie do diety orzechów prowadzi do obniżenia stężenia TC, LDL-C, stosunku LDL-C do HDL-C oraz stosunku TC do HDL-C. Bardzo ważne jest, że uzyskany efekt w dużym stopniu zależy od dawki spożywanych orzechów oraz że większe efekty obserwuje się u osób z wyjściowo większym stężeniem LDL-C lub niższym BMI. Spożywanie orzechów również korzystnie wpływa na stężenie triglicerydów u osób z ich podwyższonymi wartościami. Badanie to jasno określa korzystny wpływ obecności orzechów w diecie. Szczególnie korzystne efekty przynosi dziennie spożycie 67 g, skutkujące średnim obniżeniem TC o 10,9 mg/dl (zmiana o 5,1%) oraz LDL-C o 10,2 mg/dl (zmiana o 7,4%), a także obniżeniem stosunku LDL-C do HDL-C o 0,22 (zmiana o 8,3%) i stosunku TC do HDL-C o 0,24 (zmiana o 5,6%). Uzyskane wyniki są niemal identyczne jak otrzymane w przeprowadzonej niedawno metaanalizie dotyczącej spożywania orzechów włoskich (–10,3 mg/dl dla TC i –9,2 mg/dl dla LDL-C), co mimo innej metodologii cytowanej analizy dodatkowo potwierdza wyniki omawianego badania.

Zupełnie nowym faktem jest odwrócony związek między wartością BMI a efektem spożywania orzechów. Obserwację tę potwierdzają inni badacze, którzy nie stwierdzili zmian w stężeniu lipidów u osób z otyłością lub zespołem metabolicznym mimo spożywania orzechów włoskich lub nerkowców.

Warto pamiętać również o innych korzyściach wynikających z regularnego spożywania orzechów. Poprawiają one funkcję jelit, obniżają stres oksydacyjny, zmniejszają również ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, a dodatkowo nawet spożywane często nie powodują istotnego wzrostu masy ciała.

Badanie to potwierdza poprzednie doniesienia o korzystnych właściwościach orzechów. Wprowadzenie ich jako stały element diety, zwłaszcza przy terapeutycznych interwencjach obejmujących zmianę sposobu żywienia może poprawić stężenia lipidów i lipoprotein we krwi, jak również obniżyć ryzyko wystąpienia CHD, a najlepsze efekty będzie można uzyskać, łącząc ich spożycie ze stosowaniem rozsądnej diety.

Przyłóżkowe oznaczanie stężenia D-dimeru w celu wykluczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej — ocena dostępnych testów

na www.ptkardio.pl od 2010-08-18

Źródło informacji:

Geersing CJ, Janssen KJM, Oudega R et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostics meta-analysis. *BMJ*, 2009; 339: b2990

Autor doniesienia:

Ewa Rzewuska

Diagnostyka w kierunku żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) często sprawia trudność, gdyż objawy kliniczne są mało specyficzne. Oznaczanie stężenia D-dimeru jest uznaną częścią algorytmu diagnostyki ŻChZZ. D-dimery powstają w procesie fibrynolizy usieciowanej fibryny i ich stężenia są zazwyczaj podwyższone u pacjentów z ŻChZZ. Ujemny wynik oznaczenia D-dimeru w połączeniu z niskim prawdopodobieństwem ŻChZZ w ocenie wstępnej pozwala bezpiecznie wykluczyć zarówno zakrzepicę żył głębokich (DVT), jak i zatorowość płucną (PE).

W ostatnich latach powstało wiele testów do oznaczania D-dimeru „przy łóżku pacjenta” („point of care”). Testy te można wykonać podczas konsultacji pacjenta, zajmują zazwyczaj 10–15 minut, co ma szczególne znaczenie dla lekarzy rodzinnych, którzy decydują o tym, czy danego pacjenta kierować do dalszej diagnostyki. Takie oznaczenie wydaje się bardzo potrzebne, gdyż przyjmuje się, że jedynie u 10–20% osób kierowanych do dalszej diagnostyki na podstawie jedynie objawów klinicznych udaje się potwierdzić ŻChZZ.

D-dimer stanowi mieszaninę różnorodnych produktów rozpadu usieciowanej fibryny. Różne testy oznaczają odmienne typy D-dimeru i w różnych jednostkach są podawane końcowe wyniki. Nie przyjęto pojedynczej wartości odcięcia dla oznaczenia D-dimeru, nie powiodły się również próby standaryzacji tych oznaczeń. W wyniku tego walidację tych oznaczeń stanowią inne uznane badania diagnostyczne, na przykład dla DVT — USG metodą uciskową.

Celem omawianej pracy było przeprowadzenie metaanalizy oceniającej dokładność obecnie dostępnych testów typu „point of care” do oznaczenia D-dimeru ze szczególnym uwzględnieniem ich zastosowania do wykluczenia DVT lub PE u pacjentów ambulatoryjnych.

Źródłem informacji były prace opublikowane w latach 1995–1.09.2008 według baz Medline i Embase. Metaanalizę oparto na 23 pracach. Testami omawianymi były SimpliRED D-dimer (12 prac; 6796 pacjentów, w tym 1272 z ŻChZZ), Clearview Simplify D-dimer (7 prac; 5730 pacjentów, w tym 470 z ŻChZZ), Cardiac D-dimer (4 prace; 925 pacjentów, w tym 317 z ŻChZZ) oraz Triage D-dimer (2 prace; 508 pacjentów, w tym 67 z ŻChZZ).

Dwa pierwsze testy to oznaczenia jakościowe, kolejne dwa ilościowe. Pacjentów analizowano w wieku 38–65 lat, a odsetek mężczyzn wahał się od 30% do 55%. Wszystkie badania miały charakter prospektywny.

Łączna czułość i specyficzność testów wynosiła 0,88 (95% PU 0,83–0,92) i 0,70 (0,62–0,77). Parametry te dla testu SimpliRED D-dimer wynosiły odpowiednio 0,85 (0,78–0,90) i 0,74 (0,69–0,78), dla testu Clearview Simplify D-dimer 0,87 (0,81–0,91) i 0,62 (0,54–0,69), dla testu Cardiac D-dimer 0,96 (0,91–0,98) i 0,57 (0,52–0,62), dla testu Triage D-dimer 0,93 (0,88–0,97) i 0,48 (0,33–0,62). Zatem autorzy wykazali, że jakościowe oznaczenia (SimpliRED D-dimer i Clearview Simplify D-dimer) mają niższą czułość (tzn. więcej wyników fałszywie ujemnych), ale wyższą specyficzność (mniej wyników fałszywie dodatnich) w porównaniu z oznaczeniami ilościowymi (Cardiac D-dimer i Triage D-dimer). Warto zauważyć, że obecnie uznawany za optymalne laboratoryjne oznaczenie D-dimeru metodą ELISA charakteryzuje się czułością 0,96 dla DVT i 0,95 dla PE. W zatorowości płucnej istnieje silna korelacja między umiejscowieniem zatoru a stężeniem D-dimeru. Małe zatory o lokalizacji subsegmentalnej przebiegają z niższym stężeniem D-dimeru, więc jego oznaczenia w zatorowości płucnej charakteryzują się niższą czułością diagnostyczną.

Uważa się, że strategia diagnostyczna, która wykorzystuje oznaczenia D-dimerów typu „point of care”, mająca na celu wykluczenie ŻChZZ, bez potrzeby diagnostyki obrazowej, powinna prowadzić po oznaczeniu do prawdopodobieństwa obecności ŻChZZ wynoszącego < 2%. Tę wartość uznaje się za referencyjną, gdyż częstość występowania zatorowości żyłnej u pacjentów z podejrzeniem DVT przy prawidłowym badaniu USG metodą uciskową wynosi właśnie około 1–2%. Przyjmując tę wartość jako punkt odcięcia, autorzy wykazali, że testy oznaczania D-dimerów typu „point of care” są wystarczająco bezpieczne u pacjentów niskiego ryzyka. Prowadziły one do zmniejszenia po oznaczeniu prawdopodobieństwa do poziomu 0,4–1,1%. Cardiac D-dimer jako jedyny z testów „point of care” znajduje również zastosowanie w wykluczaniu ŻChZZ umiarkowanego ryzyka wstępnego. Niewątpliwą zaletą testu Clearview Simplify D-dimer jest to, że może być on wykonany z krwi włósczkowej i nie wymaga innych urządzeń. Testy Cardiac D-dimer i Triage D-dimer są natomiast bardzo przydatne w Izbie Przyjęć, gdyż na tym samym urządzeniu można oznaczyć również BNP, troponinę i CRP.

Podsumowując, autorzy omawianej pracy wykazali, że zarówno jakościowe, jak i ilościowe oznaczanie D-dimeru typu „point of care” pozwala na bezpieczne wykluczenie ŻChZZ u chorych niskiego ryzyka w praktyce ambulatoryjnej.

Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej. Badanie *Copenhagen City Heart Study*

na www.ptkardio.pl od 2010-08-18

Źródło informacji:

Holst AC, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism. Results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*, 2010; 121: 1896–1903

Autor doniesienia:

Ewa Rzewuska

Pojawiają się prace postulujące wspólne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych o etiologii miażdżycowej i żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). W pracach nad ŻChZZ pojawiają się doniesienia o dysfunkcji śródbłonna, niemych klinicznie zmianach miażdżycowych oraz podwyższonym ryzyku rozwoju chorób o etiologii miażdżycowej. Opublikowano metaanalizę wskazującą, że otyłość, nadciśnienie tętnicze, stężenie LDL i wysokie wartości triglicerydów stanowią wspólne czynniki ryzyka dla tych chorób. Dodatkowo w badaniu Jupiter (z zastosowaniem rosuvastatyny) stwierdzono mniej epizodów ŻChZZ w grupie leczonej statyną.

Celem omawianej pracy była ocena związku między obecnością czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych a wystąpieniem epizodów ŻChZZ w populacji 18 954 osób z medianą czasu obserwacji blisko 20 lat. W tej populacji epizod ŻChZZ wystąpił u 969 osób — częstość wystąpienia 2,69 na 1000 osobolat. Wśród osób, u których wystąpił epizod ŻChZZ stwierdzono częstsze występowanie otyłości, aktywnego nikotynizmu, wyższego ciśnienia rozkurczowego krwi (> 100 mm Hg) i niższy poziom wykształcenia. U kobiet dodatkowo stwierdzono wyższy stosunek pas/biodra, cukrzycę, wyższe stężenie triglicerydów i niskie stężenie HDL. Jedynie aktualny nikotynizm sprzyjał

epizodom ŻChZZ, nie odnotowano różnicy między palącymi w przeszłości i osobami nigdy niepalącymi (nigdy niepalący v. byli palacze: iloraz ryzyka (HR) 0,99; $p = 0,91$), natomiast wśród aktualnych palaczy ryzyko zależało od liczby wypalanych papierosów (HR 1,52 dla palących ≥ 25 g nikotyny dziennie v. nigdy niepalący ($p = 0,003$). Najsilniejszym czynnikiem ryzyka epizodu ŻChZZ u kobiet było BMI z HR 2,24 ($p < 0,005$) przy porównaniu BMI < 20 względem BMI ≥ 35 kg/m². U mężczyzn przy tym porównaniu HR wynosiło 1,84 ($p = 0,16$).

Ryzyko epizodu ŻChZZ wzrastało wraz z upływem czasu badania. Wzrost ten był wyraźniejszy u kobiet (p dla związku czasu i płci 0,018); HR dla mężczyzn względem kobiet w ciągu pierwszego okresu wynosił 1,89 (wtedy różnica istotna $p = 0,011$) i obniżył się do 0,89 (różnica między płciami nieistotna statystycznie). Wszystkie pozostałe czynniki były stabilne w czasie obserwacji.

We wstępnej analizie jednoczynnikowej cukrzyca, niskie stężenie HDL, cholesterol i wysokie stężenie triglicerydów były skojarzone z wyższym ryzykiem epizodu ŻChZZ. Zależności te nie zostały potwierdzone w analizie wieloczynnikowej po uwzględnieniu wskaźnika masy ciała (BMI). Wyniki badania wykazały, że jedynie płeć męska, aktualny nikotynizm, wysokie rozkurczowe ciśnienie tętnicze oraz status finansowy są niezależnymi czynnikami ryzyka epizodu ŻChZZ. Natomiast nie stwierdzono tego dla cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu, triglicerydów oraz braku aktywności fizycznej.

Jedyny czynnik ryzyka zgodny ze wspomnianą metaanalizą stanowi otyłość, która jest znanym czynnikiem ryzyka ŻChZZ.

Zatem badacze zaprezentowanej pracy nie potwierdzili doniesień, że choroby sercowo-naczyniowe i ŻChZZ mają wspólne czynniki ryzyka.

Przestrzeżenie zasad wtórnej prewencji u pacjentów po zawale serca w Wielkiej Brytanii

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

Źródło informacji:

Stewart KJ, Wootlipoom P, Townend JN. Achieving the dose: an audit of discharge medication for the secondary prevention of myocardial infarction. *Br J Cardiol*, 2010; 17: 142–143

Autor doniesienia:

Ewa Szczerba

Leki we wtórnej prewencji zawału serca (MI) są skuteczne, jeżeli stosuje się je w odpowiednich dawkach. Dowody na korzyści, jakie odnoszą te grupy pacjentów z przyjmowania wysokich dawek inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), antagonistów recepto-

rów beta-adrenergicznych i statyn, przedstawiono w wynikach badań, takich jak AIRE (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*), CAPRICORN (*Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left-Ventricular Dysfunction*) i PROVE IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy*). Niższe dawki mogą nie dostarczać takich samych korzyści. Ostatnie badania poświęcone lekom przepisywanym pacjentom po MI pokazują, że 60–90% pacjentów otrzymuje przy wypisie wszystkie leki zalecane przez Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (NICE). Aby ustalić, czy pacjenci we wtórnej prewencji MI otrzymują dawki terapeutyczne leków, autorzy prezentowanego badania przeprowadzili retrospektywną analizę kart wypisowych 400 osób hospitalizowanych z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) lub zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI).

W trakcie badania przeanalizowano karty wypisowe 400 pacjentów hospitalizowanych na Oddziale Kardiologii szpitala Queen Elizabeth w Birmingham między majem a wrześniem 2008 roku. Dla potrzeb badania autorzy ustalili pewne granice dla dawek leków, poniżej których leki te były przepisywane w dawce subterapeutycznej. Dla ACEI były to dawki dla lizinoprilu < 10 mg/dz., dla perindoprilu < 4 mg/dz., dla ramiprilu < 5 mg/dz. Dla antagonistów receptorów beta-adrenergicznych były to odpowiednio dawki dla atenololu < 50 mg/dz., dla bisoprololu < 5 mg/dz., dla karwedilolu < 25 mg/dz., dla metoprololu < 50 mg/dz. W przypadku statyn uznano dawki < 80 mg/dz. dla atorwastatyny, < 10 mg/dz. dla rosuwastatyny, < 40 mg/dz. dla simwastatyny za nieterapeutyczne. Dla leków przeciwplatektykowych za nieterapeutyczne uznano dawki kwasu acetylosalicylowego < 75 mg/dz. lub kłopidogrelu < 75 mg/dz.

Spośród 400 przeanalizowanych przypadków 173 pacjentów było hospitalizowanych z powodu STEMI lub NSTEMI; 126 pacjentów stanowili mężczyźni. Wiek badanej populacji wynosił 39–87 lat (śr. 65,1 roku); 40 pacjentów (23%) stanowili czynni palacze tytoniu, natomiast 69 (40%) paliło w przeszłości, 35 osób (20%) nigdy nie paliło tytoniu, a u pozostałych 29 (17%) informacja ta nie była dostępna; 18 pacjentów (10%) chorowało na cukrzycę.

Ponad trzy czwarte (75,1%) pacjentów po MI, w tym 72,2% ze STEMI i 77,2% z NSTEMI, zostało wypisanych z zaleceniem przyjmowania subterapeutycznych dawek ACEI i beta-adrenolityków. W przeciwieństwie do tych grup leków statyn u zdecydowanej większości chorych były przepisywane w dawkach terapeutycznych — odpowiednio 97% osób ze STEMI i 94% z NSTEMI. Kwas acetylosalicylowy oraz kłopidogrel przepisywano w dawkach terapeutycznych u 100% spośród analizowanych pacjentów. Kłopidogrel został przepisany jedynie niewielkiej grupie pacjentów z NSTEMI (3%).

Druga część badania polegała na umieszczeniu w gabinecie lekarskich, w widocznych dla osoby wypisującej receptę miejscach, tablic przypominających o efektywnych dawkach ACEI i antagonistów receptorów beta-adrener-

gicznych w celu zwiększenia częstości przepisywania terapeutycznych dawek leków. Tablice zawierały również sugestie, by przekazać wytyczne dotyczące dalszej terapii lekarzowi prowadzącemu pacjenta w poradni.

Podczas 6 tygodni nie zauważono, by obecność tablic pozytywnie wpłynęła na przepisywane dawki ACEI lub antagonistów receptorów beta-adrenergicznych pacjentom po przebyciu MI. Nie znaleziono również dowodów na to, by informacje w niej zawarte wpłynęły na instrukcje przekazywane lekarzowi rodzinnemu. Według autorów obserwacje i wnioski wynikające z zaprezentowanego badania ilustrują trudności w dopasowaniu odpowiednich dawek leków kardiologicznych podczas krótkiej hospitalizacji. Mimo że u niektórych pacjentów istniały przeciwwskazania do stosowania niektórych leków sercowo-naczyniowych (takie jak astma w wypadku antagonistów receptorów beta-adrenergicznych) lub doświadczały oni hipotensji wymagającej modyfikacji dawki leku, czynniki te nie wpłynęły na decyzje co do zaleceń w 75% przypadkach. Odzwierciedla to niechęć lekarzy do zmian nawyków dotyczących przepisywania leków. Okazało się również, że plakaty nie są skuteczną metodą przekazywania informacji dotyczących wskazań oraz dawkowania leków.

Autorzy sugerują, że w wypadku krótkich hospitalizacji, podczas których nie ma możliwości prawidłowego dopasowania dawki leku, należy na karcie wypisowej umieścić informację dla lekarza podstawowej opieki zdrowotnej o możliwości podwyższenia dawek ACEI oraz antagonistów receptorów beta-adrenergicznych. Karta wypisowa powinna również zawierać informacje co do terminu odstawienia kłopidogrelu. Autorzy sugerują, że dużym ułatwieniem w komunikacji między lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej a lekarzami zajmującymi się chorym w trakcie hospitalizacji byłby system komputerowy pozwalający na sprawną wymianę danych dotyczących leczenia i tym samym na lepszą opiekę nad pacjentem. Według autorów osiągnięcie celów terapeutycznych, o których mowa powyżej, u pacjentów po MI doprowadziłoby do istotnego zmniejszenia śmiertelności.

Czy allopurinol stanie się nowym lekiem dla pacjentów ze stabilną dławicą piersiową?

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

Źródło informacji:

Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*, 2010; 375: 2161–2167

Autor doniesienia:

Agnieszka Wsól

Wyniki dotychczasowych badań doświadczalnych wskazują na możliwy udział inhibitorów oksydazy ksantyn-

nowej (allopurinol) w redukowaniu zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen za pośrednictwem korzystnego wpływu na sprzężenie elektromechaniczne, a tym samym energetykę skurczu. Niemniej jednak wspomniane badania przeprowadzono jedynie w warunkach niewydolności serca. Jeśli podobny efekt występuje w przypadku ludzi, to zastosowanie wspomnianej grupy inhibitorów mogłoby przynieść korzyści u pacjentów z chorobą wieńcową. Celem badania była ocena, czy allopurinol w wysokich dawkach zwiększa wydolność fizyczną u osób ze stabilną chorobą wieńcową.

Omawiana próba kliniczna była podwójnie zaślepionym badaniem randomizowanym, skrzyżowanym, kon-

trolovanym za pomocą placebo. Zakwalifikowano do niego 65 chorych w wieku 18–85 lat z udokumentowaną badaniem angiograficznym chorobą naczyń wieńcowych, dodatnim wynikiem próby wysiłkowej oraz co najmniej 2-miesięcznym wywiadem stabilnej choroby wieńcowej. Jeśli przed włączeniem do badania pacjenci stosowali jakąkolwiek formę leczenia przeciwdławicowego, było one kontynuowane w trakcie obserwacji. Kryteriami wyłączenia z badania były: niemożność wykonania próby wysiłkowej z powodu chorób kończyn dolnych ($n = 24$), ostry zespół wieńcowy w okresie 2 miesięcy, rewaskularyzacja (przezskórna lub CABG) w okresie poprzedzających 6 miesięcy, frakcja wyrzutowa lewej komory $< 45\%$ ($n = 7$), estymowana frakcja przesączania kłębuszkowego < 45 ml/min lub stężenie kreatyniny wyższe niż 180 mmol/ml ($n = 5$), istotna wada zastawkowa serca ($n = 1$), obecność dny moczanowej, aktualna terapia allopurinolem, przedsiolkowe zaburzenia rytmu lub inne zmiany elektrokardiograficzne utrudniające ocenę odcinka ST, komorowe zaburzenia rytmu w poprzedniej próbie wysiłkowej ($n = 2$), niewydolność wątroby lub terapia warfaryną ($n = 6$), azatiopryną ($n = 1$) oraz 6-merkaptopu-ryną. Po wstępnej kwalifikacji pacjenci zostali poddani próbie wysiłkowej wg protokołu Bruce'a, podczas której prowadzono ciągłą 12-odprowadzeniową rejestrację EKG, a ocena odcinka ST odbywała się co 30 s (wydruk zapisu) i w momencie 1 mm obniżenia. Kolejna próba wysiłkowa została przeprowadzona w odstępie 2 tygodni. Ostatecznie zakwalifikowano do badania pacjentów, u których stwierdzono niedokrwienie w obu próbach wysiłkowych (obniżenie ST < 1 mm), a okres do obniżenia odcinka ST między tymi próbami różnił się nie więcej niż 15%. Gdy okres do obniżenia odcinka ST między tymi próbami różnił się więcej niż 15%, wykonywano trzecią próbę wysiłkową, a do badania ostatecznie kwalifikowano pacjentów, u których okres do obniżenia odcinka ST między drugą a trzecią próbą nie różnił się więcej niż 15%. Ostatnia próba wysiłkowa była wykonywana bezpośrednio przed włączeniem leczenia. Randomizacji dokonywano metodą komputerową w celu zakwalifikowania pacjentów do grupy stosującej allopurinol w wysokiej dawce (docelowa dawka 600 mg) lub placebo przez okres 6 tygodni przed skrzyżowaniem grup. Po tym okresie, a także po kolejnych 6 tygodniach od skrzyżowania ponownie wykonywano próbę wysiłkową. W trakcie obserwacji 3-krotnie monitorowano morfologię krwi obwodowej, stężenie kwasu moczowego, elektrolitów, parametry wątrobowe, CRP, BNP. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowił czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST w trakcie próby wysiłkowej, natomiast drugorzędowe punkty końcowe — całkowity czas wysiłku oraz czas do wystąpienia bólu wieńcowego.

W pierwszym okresie badania 31 pacjentów przydzielono do grupy z allopurinolem, z czego dalszej analizie poddano 28 osób, do grupy placebo zaś przydzielono 34 pacjentów, z czego 32 poddano dalszej analizie. W drugim okresie badania poddano obserwacji 60 chorych. Badania morfologii i biochemiczne wykazały jedynie niewielki wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej w grupie stosującej allopurinol (z wartości podstawowej 73 j./l. do 76 j./l.). Allopurinol istotnie zmniejszył stężenie kwasu moczowego (placebo v. allopurinol: 0,36

v. 0,14 mmol/l; $p < 0,0001$). Terapia allopurinolem wiązała się ze zwiększeniem średniego czasu do obniżenia odcinka ST w trakcie testu wysiłkowego do 298 s (IQR 211–408) w porównaniu z wartościami wyjściowymi 232 s (182–380), a w grupie otrzymującej placebo czas ten zwiększył się jedynie do 249 s (200–375; $p = 0,0002$). Absolutna różnica między grupą allopurinol i placebo (estymacja punktowa) wyniosła 43 s (95% CI 31–58). Allopurinol wydłużył całkowity czas wysiłku do 393 s (IQR 280–519) w porównaniu z wartościami wyjściowymi 301 s (251–447), natomiast w grupie placebo czas ten wydłużył się do 307 s (232–430; $p = 0,0003$). Estymacja punktowa wyniosła 58 s (95% CI 45–77). Allopurinol wydłużył również czas do wystąpienia bólu wieńcowego z 234 s (IQR 189–382) do 304 s (222–421), natomiast placebo do 272 s (200–380; $p = 0,001$); estymacja punktowa wyniosła 38 s (95% CI 17–55). W trakcie badania nie zaobserwowano działań niepożądanych zastosowanego leczenia. W grupie allopurinolu zanotowano istotną redukcję stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP) z wartości wyjściowej 84,3 pg/ml (IQR 44,8–186,0) do 65,6 pg/ml (37,0–122,7) w porównaniu z placebo (80,4 pg/ml; 40,1–132,8; $p = 0,045$). Nie zaobserwowano istotnych różnic w stężeniu białka C reaktywnego między grupami ($p = 0,757$).

Allopurinol w wysokiej dawce istotnie wydłużył czas do obniżenia odcinka ST w trakcie próby wysiłkowej, całkowity czas wysiłku i czas do wystąpienia bólu wieńcowego w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, co może sugerować przypuszczalny udział oksydazy ksantyny w występowaniu indukowanego wysiłkiem niedokrwienia mięśnia sercowego. Obserwowana wielkość efektu przeciwdławicowego allopurinolu oceniana jako całkowity wzrost średniej czasu do obniżenia odcinka ST (43 s, 19-procentowy wzrost) wydaje się podobna do pozostałych grup leków wieńcowych, np. amlodypina 36 s (wzrost o 13%), azotany 60 s (wzrost o 11%), inhibitory fosfodiesterazy 12–47 s (wzrost o 4–14%), iwabradyna 46 s (13,5%) oraz atenolol i ranolazyna ok. 50 s (wzrost o 15%).

Jednym z mechanizmów mogących odpowiadać za redukcję zużycia tlenu przez mięsień sercowy podczas wysiłku jest redukcja zjawiska stresu oksydacyjnego. Jak wiadomo, oksydaza ksantynowa, biorąc udział w powstawaniu stresu oksydacyjnego, zużywa tlen cząsteczkowy niezbędny do prawidłowego skurczu mięśnia sercowego, tym samym przyczyniając się do jego niedokrwienia. Ponadto AMP, będący substratem do produkcji wysokoenergetycznych cząsteczek, tj. ATP, jest rozkładany przy udziale oksydazy ksantynowej. Powyższe mechanizmy wskazują, że allopurinol może działać jako substancja zwiększająca ilość tlenu oraz usprawniająca energetykę (ATP) w obrębie niedokrwionej tkanki. Ponadto istnieją przesłanki, że allopurinol poprawiając funkcję śródbłonna naczyńowego, może również wywierać efekt przeciwniedokrwienno poprzez poprawę funkcji śródbłonna w obrębie krążenia wieńcowego albo przez poprawę funkcji lewej komory przy zmniejszeniu obciążenia następczego. Prawdopodobnie efekt działania allopurinolu jest wypadkową wymienionych mechanizmów.

Podobnego efektu przeciwniedokrwienno allopurinolu autorzy doniesienia nie obserwowali u pacjentów

z niewydolnością serca, co prawdopodobnie mogło wynikać z innego patomechanizmu ograniczenia wydolności fizycznej w przypadku przewlekłej niewydolności oraz choroby niedokrwiennej serca.

Zastanawiając się nad miejscem allopurinolu w farmakoterapii choroby wieńcowej, należy zwrócić uwagę na fakt, że allopurinol jest lekiem niedrogim (v. iwabradyna i ranolazyna) i w porównaniu ze starszymi grupami leków zapobiegających niedokrwieniu (np. azotany i beta-adrenolityki) charakteryzuje się lepszą tolerancją i niewielką

liczbą działań niepożądanych w trakcie terapii, m.in. takich jak zmęczenie, bóle głowy, które mogą towarzyszyć terapii azotanami i beta-adrenolitykami.

Reasumując, na podstawie wyników przedstawionego badania, allopurinol stosowany w wysokiej dawce wydaje się użytecznym, niedrogim, dobrze tolerowanym i bezpiecznym preparatem zapobiegającym niedokrwieniu mięśnia sercowego w grupie pacjentów z dławicą piersiową. Niemniej jednak w celu określenia jego miejsca w farmakoterapii choroby wieńcowej potrzebne są dalsze obserwacje.

Wpływ leczenia modyfikującego lipidy (strategia obniżania LDL-C lub zwiększania HDL-C) na dynamikę zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych u chorych wysokiego ryzyka — ostateczne wyniki badania ARBITER 6-HALTS

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

Źródło informacji:

Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ et al. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies In Atherosclerosis). Final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 0:j.jacc.2010.03.17

Autor doniesienia:

Marcin Konopka

Istnieją różnorodne strategie lecznicze u pacjentów z miażdżycą, mające na celu zmniejszanie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Podstawę stanowi tu monoterapia statynami. Zawsze jednak może pozostawać ryzyko resztkowe lub w dalszym ciągu utrzymują się zaburzenia lipidowe, których usunięcie mogłoby poprawić rokowanie odległe. Pomocne może okazać się leczenie skojarzone polegające na dołączeniu do podstawowej dawki statyny innych leków hipolipemizujących.

Celem badania (ARBITER 6-HALTS; *Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies In Atherosclerosis*) była ocena wpływu leczenia ezetimibem lub niacyną w postaci o przedłużonym uwalnianiu w połączeniu ze statyną na grubość warstwy kompleksu intima-media u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Badanie zostało zakończone przedwcześnie, w momencie kiedy po analizie części danych wykazano przewagę leczenia niacyną nad ezetimibem pod względem wpływu na zmianę grubości kompleksu intima-media. W niniejszej pracy autorzy zaprezentowali ostateczne wyniki badania obejmujące dodatkowo analizę danych 107 pacjentów, którzy w momencie zakończenia badania nie osiągnęli zakładanego okresu obserwacji.

Kryteria włączenia do badania obejmowały: (1) pacjentów ≥ 30 . rż. z potwierdzoną miażdżycą tętnic wieńco-

wych lub z ekwiwalentem choroby niedokrwiennej serca; (2) stosujących statynę w monoterapii, w optymalnej dawce; (3) z udokumentowanym w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania stężeniem cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) i stężeniem cholesterolu frakcji HDL (HDL-C) < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) u mężczyzn lub < 55 mg/dl (1,4 mmol/l) u kobiet. Spełniających powyższe kryteria pacjentów losowo przydzielano do grupy otrzymującej ezetimib w dawce 10 mg/d. lub niacynę w postaci o przedłużonym uwalnianiu przyjmowaną na noc (leczenie rozpoczynano od dawki 500 mg/d. stopniowo zwiększanej o 500 mg/tydz. do maksymalnie tolerowanej, docelowej dawki wynoszącej 2000 mg/d.).

Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował zmianę grubości kompleksu intima-media po 14-miesięcznym okresie leczenia skojarzonego w ultrasonograficznej ocenie tętnic szyjnych.

Do badania włączono 363 pacjentów, z czego ostatecznej ocenie poddano 315 osób. Średni wiek badanych wynosił 65 lat, 80% stanowili mężczyźni, nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 87% osób, 95% pacjentów przyjmowało atorwastatynę lub simwastatynę w średniej dawce 42 mg przez okres 6 \pm 5 lat. Wyjściowo nie było istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami. Zgodnie z przyjętym protokołem badanie ukończyło 208 pacjentów (111 osób przyjmowało ezetimib, 97 niacynę), a ocenę kompleksu intima-media oraz pozostałe analizy wykonano po 14 miesiącach. U pozostałych 107 pacjentów analogiczne oceny przeprowadzono po przedwczesnym zakończeniu badania, a średni okres obserwacji wyniósł 7 \pm 3 miesiące.

Istotną statystycznie redukcję stężenia LDL-C oraz triglicerydów obserwowano w obu badanych grupach. W porównaniu z pacjentami otrzymującymi niacynę chorzy stosujący ezetimib osiągnęli istotnie statystycznie niższe stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C i HDL-C oraz wyższe wartości stężenia triglicerydów.

W ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego leczenie niacyną (154 osób) wiązało się z istotną statystycznie redukcją średniej ($-0,0102 \pm 0,0026$ mm; $p < 0,001$)

oraz maksymalnej ($-0,0124 \pm 0,0036$ mm; $p = 0,001$) grubości kompleksu intima-media w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Natomiast leczenie ezetimibem w ogólnej analizie (161 osób) nie wpływało na średnią ($-0,0016 \pm 0,0024$ mm; $p = 0,88$) oraz maksymalną ($-0,0005 \pm 0,0029$ mm; $p = 0,88$) grubość ocenianego kompleksu.

Ze względu na różne dzienne dawki przyjmowanej niacyny i całkowity okres leczenia (badanie zakończone przed terminem), autorzy przeprowadzili analizę statystyczną mającą na celu określenie wpływu tych zmiennych na grubość kompleksu intima-media. Połączenie powyższych składowych zostało określone jako tzw. skumulowana ekspozycja na badany lek. Wykazano, że w grupie leczonej optymalną dawką niacyny (2000 mg/d./14 miesięcy) redukcja grubości kompleksu intima-media była największa i wyniosła ($-0,0128 \pm 0,0078$). Paradoksalnie, u pacjentów optymalnie leczonych ezetimibem

doszło do progresji grubości kompleksu intima-media ($0,0067 \pm 0,0059$).

Jak pokazało prezentowane badanie, niacyna w postaci o przedłużonym uwalnianiu w połączeniu ze statyną skuteczniej wpływa na regresję grubości kompleksu intima-media, w porównaniu z terapią statyną w połączeniu z ezetimibem. To drugie połączenie, w sytuacji zwiększonej ekspozycji na lek (najwyższe wartości tzw. skumulowanej ekspozycji na badany lek), które skutecznie przekłada się na redukcję LDL-C, paradoksalnie prowadzi do progresji grubości kompleksu intima-media. Ograniczeniem badania jest próba przełożenia jego wyników oraz ocenianego pierwszorzędowego punktu końcowego na ogólne zalecenia praktyki klinicznej, które muszą uwzględniać przede wszystkim wpływ danej strategii leczenia na tzw. twarde (zgon, zawał, udar itp.), klinicznie znaczące punkty końcowe. Niewątpliwie uzyskane wyniki są zaskakujące i wymagają przeprowadzenia dalszych badań mogących wyjaśnić zaobserwowane niejasności.