

Przegląd Doniesień Naukowych

Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego



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

Nr 11, listopad 2011

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasów omega-3 w prewencji nawracającego objawowego migotania przedsionków

na www.ptkardio.pl od 2010-12-08

Źródło informacji:

Kowel PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA et al. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010; 304: 2363–2372

Autor doniesienia:

Aleksandra Cegiel

Migotanie przedsionków (AF) jest bardzo rozpowszechnioną chorobą, która jest odpowiedzialna za obniżenie jakości życia pacjentów, kosztowne hospitalizacje, niewydolność serca (HF), udary i zgony. Obecnie żadna ze stosowanych metod leczenia AF nie jest jednakowo efektywna, a niektóre spośród dostępnych strategii terapii mogą być szkodliwe. W związku z tym wciąż trwają prace nad alternatywnymi metodami.

Wykazano, że w tkankach przedsionków i komór serca oleje rybne dają dobre efekty na polu modulacji autonomicznej, elektrofizjologicznej i przeciwzapalnej, a co najważniejsze, wydają się dobrze tolerowane. Z tego powodu przeprowadzono z ich użyciem wiele badań obejmujących leczenie AF, które opierały się na dużych populacjach pacjentów, zróżnicowanych scenariuszach badań i różnych dawkach leków. Wyniki tych badań nie były jednak jednoznaczne, co spowodowało dezorientację wśród lekarzy i chorych. Wielu pacjentów stosuje suplementy diety zawierające wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (PUFAs) lub wzbogaca swoje diety o większą ilość spożywanych produktów rybnych bez pełnej świadomości, dlaczego i jakich efektów mogą oczekiwać w odniesieniu do niwelowania zaburzeń rytmu serca

i bezpieczeństwa takiego postępowania. Ponieważ wiele produktów zawierających PUFAs jest zakwalifikowanych jako produkty spożywcze, które podlegają mniejszemu rygorowi niż produkty lecznicze, trudno jest ocenić korzyści kliniczne z ich stosowania.

Zaprojektowano randomizowane badanie, które miało ocenić skuteczność czystych preparatów PUFAs wydawanych na receptę w dawce znacznie wyższej od dawek stosowanych w poprzednich badaniach, w celu zapobiegania nawracających objawów AF w dobrze scharakteryzowanej grupie pacjentów z udokumentowanym napadowym lub przetrwałym AF, bez znaczącej choroby serca o podłożu organicznym.

Omawiane badanie było 6-miesięczną wielośrodkową, randomizowaną, podwójnie ślepą próbą kontrolowaną placebo, która została zaprojektowana w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PUFAs przepisywanych w ramach prewencji nawracających napadów AF. Badanie przeprowadzono w 96 ośrodkach. Pacjenci byli włączani do próby w okresie od listopada 2006 do lipca 2009 roku, a *follow-up* zakończono w styczniu 2010 roku.

Do badania włączano osoby > 18. rż. z potwierdzonym rozpoznaniem objawowego napadowego AF, u których nigdy nie wdrożono długoterminowej terapii farmakologicznej lub elektrycznej w celu przerwania epizodu AF, lub pacjentów z rozpoznaniem objawowego przetrwałego AF, określanego jako AF, w przebiegu którego wystąpił przynajmniej 1 epizod ze skuteczną kardiowersją elektryczną lub farmakologiczną, przy prawidłowym rytmie zatokowym w momencie kwalifikacji do badania.

Głównymi kryteriami wykluczającymi z badania były: utrwalone AF, wtórne AF (nadczynność tarczycy, choroba zastawko-

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

wa serca), aktualne przyjmowanie leków antyarytmicznych, stosowanie amiodaronu w ciągu ostatnich 6 miesięcy, przebyta ablacja z powodu AF lub organiczne choroby serca.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej 4 g/d. PUFAs wydawanych na receptę (Lovaza) lub placebo. Przez pierwsze 7 dni uczestnicy badania otrzymywali dawkę wysycającą 8 g/d. lub 8 kapsułek placebo, a następnie 4 g/d. aż do 24. tygodnia badania. Każda z 1 g kapsułek PUFAs zawierała ok. 465 mg kwasu eikozapentaenowego i 375 mg kwasu dokozaheksaenowego. Każda z kapsułek placebo zawierała 1 g oleju kukurydzianego. Okres obserwacji trwał 6 miesięcy. Co 2 tygodnie telefonicznie kontrolowano objawy nawrotów AF. W przypadku wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (pierwszy udokumentowany objawowy nawrót AF lub trzepotanie przedsionków) wdrażano niezbędne procedury mające na celu przywrócenie prawidłowego rytmu zatokowego, a pacjentów zachęcano do kontynuowania udziału w badaniu i zaplanowanym okresie *follow-up* aż do zakończenia badania.

Pierwszorzędnym punktem końcowym był wpływ PUFAs na pierwszy objawowy nawrót AF lub trzepotanie przedsionków, począwszy od pierwszej dawki w podgrupie z napadowym AF. Głównym drugorzędowym punktem końcowym był pierwszy objawowy nawrót AF lub trzepotanie przedsionków w podgrupie z przetrwałym AF i w obu podgrupach łącznie.

Spośród 663 pacjentów 584 ukończyło badanie (88%), a spośród 584 pacjentów 479 należało do podgrupy z napadowym AF: 246 w grupie placebo i 233 w grupie z lekiem, a 105 należało do podgrupy z przetrwałym AF: 45 w grupie placebo i 60 w grupie z lekiem. Przedwczesne wycofanie z badania było porównywalne u pacjentów we wszystkich grupach i podgrupach, a najczęstszą przyczyną były niekorzystne zdarzenia, których częstość wynosiła $\leq 5\%$ w każdej z grup i podgrup.

Nie zaobserwowano różnic statystycznych między grupami stosującymi leczenie i placebo dla pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności w analizie ITT w podejściu bez poprawek ze względu na czas użycia leków antyarytmicznych lub zakończenia okresu badania i w analizie ITT obejmującej wszystkich pacjentów w grupach, do których byli przydzieleni.

W podgrupie z napadowym AF udokumentowano 129 objawowych migotania lub trzepotania przedsionków (48%) w grupie placebo i 135 (52%) w grupie przyjmującej lek (HR 1,15; 95% CI 0,90–1,46; $p = 0,26$). W podgrupie z przetrwałym AF udokumentowano 18 (33%) epizodów AF lub trzepotania przedsionków, w grupie placebo i 32 (50%) w grupie przyjmującej lek (HR 1,64; 95% CI 0,92–2,92; $p = 0,9$). W obu podgrupach łącznie odnotowano 147 (46%) zdarzeń w grupie stosującej placebo i 167 (52%) w grupie pacjentów przyjmujących lek (HR 1,22; 95% CI 0,98–1,52; $p = 0,8$). Wyniki dla podgrupy z napadowym AF przeanalizowano również pod kątem cech, takich jak: wiek, płeć, rasa, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, przyjmowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub statyn. Żadna z różnic nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Średnia czynność serca podczas pierwszego nawrotu AF lub trzepotania przedsionków była niższa w grupie pacjentów przyjmujących lek niż u osób z grupy placebo (w obu

podgrupach łącznie) ze średnią różnicą między grupami $-6,88/\text{min}$ (95% CI od $-13,12$ do $-0,64$; $p = 0,03$). Analiza median procentowych zmian w stężeniu PUFAs w surowicy w obu podgrupach łącznie nie wykazała istotnych różnic między dwiema grupami w całkowitych stężeniach kwasów tłuszczowych, wykazała zaś znamienne statystycznie wzrost stężeń kwasów eikozapentaenowego i dokozaheksaenowego w 4. i 24. tygodniu oraz istotny statystycznie spadek stężenia kwasu arachidonowego w 4. i 24. tygodniu. Różnice w medianach procentowych zmian między grupami placebo i leku dla kwasu eikozapentaenowego były następujące: w 4. tygodniu 276,10% (95% CI 242,70–309,20%; $p < 0,001$), w 24. tygodniu 239,00% (95% CI 202,60–276,20%; $p < 0,001$) na korzyść przyjmowania leku. Różnice w medianach procentowych zmian między grupami placebo i leku dla kwasu dokozaheksaenowego były następujące: w 4. tygodniu 95,6% (95% CI 81,20–110,00%; $p < 0,001$), w 24. tygodniu 100,30% (95% CI 83,60–118,00%; $p < 0,001$) na korzyść przyjmowania leku. Różnice w medianach procentowych zmian między grupami placebo i leku dla kwasu arachidonowego były następujące: w 4. tygodniu $-13,00\%$ (95% CI od $-17,60\%$ do $-8,20\%$; $p < 0,001$), w 24. tygodniu $-15,70\%$ (95% CI od $-21,00\%$ do $10,60\%$; $p < 0,001$) na korzyść przyjmowania leku.

Ze względu na wystąpienie niekorzystnych zdarzeń 16 pacjentów (5%) z grupy placebo i 12 (4%) przyjmujących lek przerwało udział w badaniu. Najczęstszymi powodami przerwania terapii lub wycofania się z badania były biegunka i nudności, a ich częstość występowania była zbliżona w obu grupach. Całkowite występowanie niekorzystnych zdarzeń występujących w trakcie terapii związanych z lekami było zbliżone w obu grupach (13% w grupie placebo i 16% w grupie leku).

Odnotowano 2 zgony, po jednym w grupach placebo i leku. Według autorów nie były one związane z badaniem. Trzeci zgon nastąpił 113 dni po zakończeniu przyjmowania leku. Według autorów ta śmierć również nie miała związku z przyjmowaniem leku.

Dwóch pacjentów z grupy placebo nie kontynuowało udziału w badaniu ze względu na nieprawidłowe parametry wątrobowe. Stężenia cholesterolu HDL i LDL nie różniły się między grupami. Zaobserwowano jednak różnice w stosunku do wyjściowych stężeń triglicerydów [$-11,5\%$ (95% CI od $-16,70\%$ do $-6,50\%$; $p < 0,001$)] i VLDL-C [$11,40\%$ (96% CI od $-16,50\%$ do $-6,20\%$; $p < 0,001$)]. Średnia zmiana między wartościami wyjściowymi a 24. tygodniem w stężeniu HbA_{1c} w grupie placebo wynosiła 0,10% (0,47%), a w grupie osób przyjmujących lek 0,01% (0,43%).

Odnotowano istotny statystycznie spadek średniego ciśnienia tętniczego w 24. tygodniu w grupie leku w porównaniu z grupą placebo (średnia różnica $-2,3$ mm Hg; 95% CI od $-4,6$ do $0,0$; $p = 0,05$). Chociaż średnia czynność serca w momencie pierwszego nawrotu AF lub trzepotania przedsionków była istotnie niższa w grupie stosującej lek, obniżenie w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych nie było istotne statystycznie między grupami ($-1,0/\text{min}$; 95% CI od $-2,8$ do $-0,7$; $p = 0,24$).

W opisanej populacji pacjentów z napadowym lub przetrwałym AF, u których nie występowały choroby organiczne serca, stosowanie leku zawierającego PUFAs nie wpłynęło na redukcję częstości objawowego AF.

Długoterminowe rezultaty ablacji u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków — wnioski z 5-letniej obserwacji

na www.ptkardio.pl od 2010-12-14

Źródło informacji:

Ouyang F, Tilz R, Chun J et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*, 2010; 122: 2368–2377

Autor doniesienia:

Michał Peller

Występowanie migotania przedsionków (AF) wzrasta wraz z wiekiem. Jest to zarazem najczęstsza, długotrwała arytmia. Powszechnie wiadomo, że napadowe AF (PAF) zazwyczaj poprzedza rozwój utrwalonego AF. Badania epidemiologiczne wykazują, że PAF samorzutnie przechodzi w utrwalone AF u 15–30% chorych w ciągu 1–3 lat. Badania elektrofizjologiczne wskazują, że u większości pacjentów z PAF AF może być zapoczątkowywane przez spontaniczne, ogniskowe wyładowania pochodzące z żył płucnych (PV). Odkrycie to doprowadziło do rozwoju metod polegających na segmentalnej i okrzężnej izolacji PV (CPVI). W ostatnich badaniach wykazano, że CPVI jest bardziej skuteczna niż segmentalna izolacja PV u pacjentów z PAF lub krótkotrwałym, przetrwałym AF. Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi, izolacja żył płucnych (PVI), której pojawienie się było kamieniem milowym w dziedzinie ablacji, wykazuje wysoką skuteczność w okresie 6–20 miesięcy po zabiegu. Dane związane z długotrwałym okresem obserwacji pacjentów po CPVI są ograniczone. W badaniu tym prospektywnie sprawdzono długoterminowe rokowanie pacjentów, u których wykonano ablację prądem o wysokiej częstotliwości z powodu występowania PAF.

Do badania włączono kolejnych chorych z PAF i prawidłową funkcją lewej komory (LV), poddanych zabiegowi CPVI między 2003 a końcem 2004 roku. Przed ablacją u wszystkich pacjentów wykonano przezprzełykową echokardiografię w celu oceny obecności skrzepliny w lewym przedsionku (LA). Leczenie warfaryną zostało zastąpione heparyną 3 dni przed zabiegiem. Podczas zabiegu podawano środki uspokajające w postaci ciągłego wlewu propofolu. Pozycja ujścia każdej z PV została określona za pomocą wenografii i nanieśiona na trójwymiarową mapę elektroanatomiczną. Dwa cewniki mapujące umieszczono wewnątrz ipsilateralnej górnej i dolnej PV lub wewnątrz górnej i dolnej gałęzi wspólnej PV, w celu zweryfikowania PVI podczas ablacji. Skuteczność zabiegu była określana powrotem rytmu zatokowego (SR) i brakiem jakichkolwiek pobudzeń z obszaru PV (również tych indukowanych przez adenozyne podawaną w dawce 9–12 mg) przez przynajmniej 30 minut po wykonaniu PVI. Po zabiegu pacjentom przez 3 dni podawano heparynę, która następnie zostawała zamieniona na warfarynę. Leczenie antykoagulacyjne trwało przynajmniej 6 miesięcy. Pierwotnie nieskuteczne leki antyarytmiczne (AAD) zostały utrzymane przez 3 miesiące po zabiegu. Nawrót zdefiniowano jako objawowe i/lub bezobjawowe epizody przedsionkowych tachyarytmii (ATa), trwające ponad 30 s i zarejestrowane na 12-odprowadzeniowym EKG lub w badaniu holterowskim. Obserwację pacjentów zakończono w maju 2009 roku. Powodzenie ablacji zostało określone jako brak nawrotów ATa do

końca okresu obserwacji oraz odstawienie AAD, poprawa kliniczna zaś jako > 90% spadek objawowych ATa bez względu na stosowanie pierwotnie nieskutecznych AAD. Wszystkie wartości przedstawiono jako średnią lub medianę. W celu analizy statystycznej zastosowano test Manna-Whitneya-Wilcoxon oraz wykreślono krzywe przeżycia wg Kaplana-Mayera.

W badaniu tym wzięło udział 161 pacjentów w wieku $59,8 \pm 9,7$ roku, wśród których znajdowało się 121 mężczyzn. Grupę chorych scharakteryzowano również za pomocą skali CHADS II (*Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke* x2). Zanotowano następujące wyniki: 0 u 48 (29,8%) pacjentów, 1 u 86 (53,4%), 2 u 19 (11,8%), 3 u 7 (4,3%) i 5 u 1 (0,6%). Podczas obserwacji, której mediana była równa 4,8 roku (0,33–5,5 roku), u 86 (53,4%) pacjentów wystąpił nawrót ATa. Większość nawrotów stwierdzono w pierwszym miesiącu po zabiegu; zanotowano je u 36 (41,9%) pacjentów. Rozkład nawrotów u kolejnych chorych kształtował się następująco: 1–3 miesiące — 7 (8,1%) osób, 3–6 miesięcy — 7 (8,1%), 6–12 miesięcy — 12 (14,0%), 12–24 miesięcy — 14 (16,3%), 24–36 miesięcy — 2 (2,3%), 36–48 miesięcy — 4 (4,7%), 48–60 miesięcy — 3 (8,1%), > 60 miesięcy — 1 (1,2%) pacjent. Po pierwszej ablacji tylko u 1 chorego rozwinęło się utrwalone AF. Poprawę kliniczną (zdefiniowaną wcześniej), która nie wymagała powtórnego zabiegu, zaobserwowano u kolejnych 15 (9,3%) pacjentów. W badaniu tym 4 pacjentów odmówiło poddania się kolejnej ablacji. U 66 osób wykonano powtórnie zabieg w okresie 2–1771 dni (mediana 120 dni) po pierwszej ablacji. Konieczność wykonania trzeciego zabiegu wystąpiła u 12 pacjentów. Ablacja ta została przeprowadzona między 89. a 733. dniem (mediana 255 dni) po zabiegu drugim. U pacjentów uczestniczących w tym badaniu przeprowadzono łącznie 239 ablacji (mediana 1, zakres 1–3). Średni czas trwania zabiegu wynosił 228 ± 58 min, ze średnim czasem skopii rentgenowskiej równym $29,1 \pm 11,9$ min. Izolację żył płucnych wykonano u wszystkich 161 pacjentów podczas pierwszego zabiegu, u 50 podczas zabiegu drugiego i u 8 osób podczas trzeciego zabiegu. U 145 pacjentów (88,9%) jedyną metodą ablacyjną było CPVI. Po zabiegach zachyłkowe zapalenie płuc wystąpiło u 1 (0,6%) osoby, płyn w worku osierdziowym wykryto u 2 (1,2%) osób, nie wymagały one jednak zastosowania zabiegu perikardiocentezy. Przeprowadzone ablacje nie spowodowały wystąpienia: tamponady serca, objawowej stenozы PV, okołozabiegowego niedokrwienia (w tym zawału serca) ani przetoki przedsionkowo-przełykowej. W chwili zakończenia obserwacji (mediana 4,8 roku) u 75 spośród 161 (46,6%) pacjentów stwierdzono stabilny SR w wyniku zastosowania tylko 1 zabiegu. Biorąc pod uwagę wszystkie przeprowadzone ablacje, SR osiągnięto u 128 (79,5%) pacjentów. Należy wspomnieć, że u kolejnych 21 (13%) osób nawrotowe ATa były dobrze kontrolowane klinicznie. Analiza Kaplana-Meiera pozwoliła oszacować, że utrzymanie SR w okresie 5 lat po pojedynczym zabiegu będzie możliwe u 45,3% pacjentów, natomiast uwzględniając powtarzane zabiegi — u 78,1% pacjentów. Progresję w kierunku utrwalonego AF

po CPVI zaobserwowano u 4 osób (u 1 po pierwszym zabiegu i u 3 po drugim zabiegu). Spośród wszystkich 161 pacjentów po wykonaniu ostatniej ablacji 29 (18,1%) leczono za pomocą AAD, a 22 (13,6%) chorych przyjmowało warfarynę. Oba leki stosowano razem u 9 (7,0%) pacjentów.

Podsumowując, u większości pacjentów z PAF i prawidłową funkcją LV CPVI może przywrócić stabilny SR. Po udanym zabiegu CPVI AF powraca podczas długoterminowego okresu obserwacji u pewnej części chorych. Głównym czynnikiem powodującym nawrót ATa po CPVI jest odnowienie

przewodzenia w zakresie PV i/lub LA. Powtórny zabieg ablacji powinien być wykonywany nie wcześniej niż 3 miesiące po poprzednim, ponieważ, jeżeli zostanie przeprowadzony wcześniej, mogą nie ujawnić się jeszcze dodatkowe drogi przewodzenia, których funkcjonowanie zostało uspięne w wyniku wcześniejszego zabiegu. Wyjątek od powyższej reguły stanowią pacjenci z ciężkimi objawami klinicznymi, których dolegliwości są związane z występowaniem arytmii. W okresie prawie 5 lat rozwój utrwalonego AF po zabiegu CPVI zaobserwowano u niewielkiej liczby chorych.

Prędkość marszu jako predyktor umieralności i poważnych powikłań u chorych w starszym wieku, poddawanych operacjom kardiochirurgicznym

na www.ptkardio.pl od 2010-12-21

Źródło informacji:

Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1668–1676

Autor doniesienia:

Katarzyna Wołkowska

Wolne tempo marszu jest jednym z kryteriów tzw. zespołu kruchości (*frailty*). Autorzy poddali ocenie przydatność tego parametru w stratyfikacji ryzyka chorych w starszym wieku poddawanych operacjom kardiochirurgicznym (CABG i/lub leczenie operacyjne wady zastawkowej). Badanie miało charakter wieloośrodkowego badania kohortowego. Kryteriami włączenia był wiek ≥ 70 . rż. i planowana operacja kardiochirurgiczna (CABG i/lub leczenie operacyjne wady zastawkowej). Kryteriami wykluczającymi były: pilna operacja, niestabilny stan chorego (czynne niedokrwienie, zdekompensowana niewydolność serca) lub jakiegokolwiek inny ostry proces chorobowy powodujący istotne objawy. W badaniu uczestniczyły 4 ośrodki referencyjne w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie. Wolne tempo marszu zdefiniowano jako pokonanie dystansu 5 m w czasie ≥ 6 s. Uczestnicy badania byli poproszeni o pokonanie powyższego dystansu 3-krotnie, z około 15-sekundowym odpoczynkiem między przejściami — średnia czasu z 3 przejść stanowiła wynik testu. Pierwszorzędowymi złożonymi punktami końcowymi były umieralność wewnątrzszpitalna i poważne powikłania pooperacyjne wg definicji *Society of Thoracic Surgeons risk score* (STS) — zgon z jakiegokolwiek przyczyny, udar mózgu (deficyt neurologiczny > 72 h), niewydolność nerek [konieczność dializ, wzrost stężenia kreatyniny $> 153 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) i $> 2 \times$ poziomu przedoperacyjnego], przedłużona wentylacja (> 24 h), głębokie zakażenie rany pooperacyjnej na mostku (wymagające leczenia chirurgicznego i antybiotykoterapii, z przynajmniej 1 dodatnim posiewem krwi), konieczność reoperacji z jakiegokolwiek powodu. Dodatkowymi punktami końcowymi były: zgon niezależnie od przyczyny, wypis chorego do dalszego leczenia lub rehabilitacji w innym ośrodku medycznym, wypis do ośrodka opiekuńczego, przedłużona hospitalizacja (> 14 dni od operacji).

W okresie 02.2008–06.2009 do badania włączono 131 chorych w wieku $75,8 \pm 4,4$ roku; 34% badanej grupy stanowiły kobiety, 23% osoby w 8. dekadzie życia; 60% chorych poddano CABG, 18% operacji wady zastawkowej, a pozostałych CABG i leczeniu wady zastawkowej.

Wolne tempo marszu w ocenie przedoperacyjnej stwierdzono ogółem u 46% uczestników badania. Chorzy w obu grupach byli w podobnym wieku, nie było istotnej różnicy w częstości występowania m.in. przebytego zawału serca, udaru mózgu, rozpoznanej niewydolności serca, $\text{EF} < 40\%$, POChP. W grupie wolnego marszu średni czas pokonania dystansu 5 m wyniósł $8,2 \pm 3,3$ s, w grupie szybkiego marszu $5,0 \pm 0,6$ s ($p < 0,0001$). W grupie chorych, u których stwierdzono wolne tempo marszu, więcej było kobiet (43% v. 25%; $p = 0,03$), chorych na cukrzycę (50% v. 28%; $p = 0,01$), osób z niesprawnością w zakresie przynajmniej jednego obszaru uwzględnianego we wskaźniku oceny złożonych czynności życia codziennego (IADL, *instrumental daily living activities*) — średni wskaźnik IADL w tej grupie chorych i w grupie szybszego marszu wyniósł odpowiednio $1,2 \pm 1,5$ v. $0,3 \pm 0,9$; $p = 0,0002$. *Frailty score* ≥ 3 (podwyższony) stwierdzono u 18% uczestników badania, z czego większość znalazła się w grupie wolnego marszu (92% v. 8%; $p < 0,0001$); chorzy z *frailty score* ≥ 3 stanowili ok. 37% grupy wolnego marszu i ok. 3% grupy z zadowalającym tempem marszu. Wskaźnik STS ryzyka zgonu lub poważnych powikłań operacji kardiochirurgicznej wyniósł, odpowiednio w grupie wolnego i szybszego tempa marszu, $20,7 \pm 11$ v. $16,3 \pm 7,2$; $p = 0,006$, ale wskaźnik korelacji między wartością wskaźnika STS i tempem marszu powyżej i poniżej 6 s wyniósł $R = 0,14$, $p = 0,13$ (brak istotnej korelacji).

Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 23% chorych w całej badanej grupie — u 13% osób w grupie normalnego tempa marszu i u 35% osób w grupie wolnego tempa marszu ($p = 0,02$). Wolne tempo marszu zwiększało również istotnie ryzyko przedłużonej hospitalizacji [26% w całej grupie chorych, 18% w grupie normalnego tempa marszu, 35% w grupie wolnego tempa marszu ($p = 0,03$)], wypisu do innego ośrodka medycznego [31% chorych w całej grupie chorych, 20% w grupie normalnego tempa marszu, 46% w grupie wolnego tempa marszu ($p = 0,002$)]; częstość

pozostałych punktów końcowych nie różniła się istotnie między grupami. W przypadku stosunkowo niskiego wskaźnika ryzyka STS (< 15%) i normalnego tempa marszu (< 6 s) częstość zgonów lub poważnych powikłań w badanej grupie wyniosła 5,9%, w przypadku wskaźnika STS > 15% i normalnego tempa marszu (< 6 s) — 18,9%, w przypadku niskiego wskaźnika ryzyka STS (< 15%) i wolnego tempa marszu — 21,7%, a gdy oba wskaźniki były niekorzystne — 43,2%. W analizie wieloczynnikowej wolne tempo marszu było niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego — OR skorygowany względem skali ryzyka operacji kardiologicznej STS wynosił 3,05 (95% CI 1,23–7,54). Wolne tempo marszu 2–3-krotnie podwyższało ryzyko zgonu i poważnych powikłań po operacji kardiologicznej, obliczone na podstawie skali ryzyka operacji kardiologicznej STS. Zaobserwowano trend w kierunku więk-

szego ryzyka w przypadku kobiet niż mężczyzn — OR 8,62 (95% CI 1,46–51) v. 1,65 (95% CI 0,50–5,43); $p = 0,18$ i chorych poddawanych wymianie zastawki aortalnej — OR 4,13 (95% CI 1,05–16,3).

Ograniczeniami badania były: uwzględnienie wyłącznie okresu szpitalnego [podczas gdy niektóre powikłania (głębokie zakażenie razy pooperacyjnej) najczęściej są stwierdzane w ciągu kilku tygodni po operacji, kiedy pacjent najczęściej jest już wypisany], niewielka liczba chorych i związane z tym szerokie przedziały ufności.

Na podstawie badania autorzy uznali, że ocena prędkości marszu pozwala na wyłonienie w populacji chorych starszych osób o zwiększonym ryzyku zgonu i poważnych powikłań w okresie po operacji kardiologicznej. Ma to szczególne znaczenie w epoce przez zastawkowej wymiany zastawki aortalnej (TAVI).

Przydatność nowej skali HAS-BLED w ocenie ryzyka krwawień u pacjentów z migotaniem przedsionków

na www.ptkardio.pl od 2011-01-04

Źródło informacji:

Lip GYH, Frison L, Halperin JL et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2011; DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.024

Autor doniesienia:

Łukasz Januszkiewicz

Migotanie przedsionków (AF) znacznie zwiększa ryzyko udarów i zatorowości systemowej. Terapia doustnymi antykoagulantami (DAK) jest skuteczniejsza w obniżaniu tego ryzyka w porównaniu z lekami przeciwkrwotocznymi. Biorąc pod uwagę wzrastającą liczbę pacjentów stosujących DAK, niezbędne jest oszacowanie ryzyka wystąpienia udarów i krwawień. Dokładna jego estymacja jest trudna i doprowadziła do powstania różnych skal służących do stratyfikacji ryzyka oraz identyfikacji pacjentów, którzy najczęściej skorzystaliby dzięki DAK. Ryzyko krwawień u pacjentów z AF nie jest jednorodnie i zależy od wielu czynników, dlatego w literaturze dostępnych jest wiele skal dotyczących tego problemu. Większość z nich jest niestety złożona i nie została przyjęta do praktyki klinicznej. W aktualnych wytycznych nie zaproponowano również żadnej ze skal do oceny ryzyka krwawień w tej grupie chorych. Ostatnio badacze wprowadzili skalę HAS-BLED (znaną również jako skalę krwawień Birmingham: nadciśnienie, nieprawidłowa funkcja nerek lub wątroby, udar, krwawienie w wywiadzie lub predyspozycja do krwawień, zmienny INR, podeszły wiek, spożywanie alkoholu w trakcie terapii lekami), której skuteczność w przewidywaniu krwawień w populacji ogólnej była dobra. Niezbędne są jednak jej dalsze oceny.

Celami prezentowanej pracy były analiza czynników ryzyka krwawienia oraz porównanie skal oceniających ryzyko wystąpienia krwawienia u pacjentów z AF stosujących DAK.

Analizą objęto populację badań SPORTIF III i V (łącznie 7329 osób), w których porównywano warfarynę z bezpośrednim inhibitorem trombiny — ksymelagatranem w prewencji udarów i zatorowości obwodowej u pacjentów z AF o umiarkowanym do wysokiego ryzyka udaru. Kryteria włączenia do badania objęły: wiek ≥ 18 . rż., utrwalone lub napadowe AF i obecność co najmniej 1 z wymienionych czynników ryzyka udaru: nadciśnienie (zdefiniowane jako wysokie ciśnienie tętnicze wymagające stosowania leków obniżających ciśnienie, lecz $< 180/100$ mm Hg), wiek ≥ 75 . rż., udar w wywiadzie, przejściowy atak niedokrwienny lub epizod zatorowości obwodowej, frakcja wyrzutowa $< 40\%$ lub objawowa niewydolność serca, wiek ≥ 65 lat z obecną chorobą wieńcową lub z cukrzycą. Istotne krwawienie zdefiniowano jako śmiertelne lub jawne klinicznie krwawienie wymagające przetoczenia ≥ 2 j. krwi lub związane ze spadkiem hemoglobiny o ≥ 20 g/l bądź krwawienie dotyczące ważnego anatomicznie regionu innego niż mięśń mózgu. Klinicznie jawne krwawienie, które nie spełniało kryteriów istotnego krwawienia, klasyfikowano jako mniejsze krwawienie.

Autorzy przetestowali liczne skale zaproponowane przez badaczy: Shireman i wsp., HEMORR₂HAGES, Beyth i wsp., Kuijer i wsp., HAS-BLED. Dla każdej z nich obliczono wartość c statystyki oraz dokładność predykcyjną. W skali HEMORR₂HAGES ciśnienie skurczowe > 160 mm Hg uznano za źle kontrolowane nadciśnienie, wywiad nowotworowy za obecny nowotwór, spożycie 20 j. alkoholu tygodniowo za uzależnienie od alkoholu, klirens kreatyniny < 50 ml/min jako chorobę nerek, niską liczbę płytek za wartość poniżej normy, utratę hemoglobiny za wartość poniżej normy. W skali HAS-BLED zmienny INR zdefiniowano jako $< 60\%$ czasu w zakresie terapeutycznym (2–3), wiek podeszły jako wiek ≥ 75 lat.

Pacjenci, u których przewidywano wystąpienie poważnych krwawień (217 chorych), byli częściej w wieku pode-

szłym ($p < 0,0001$), niepalący ($p = 0,016$), częściej mieli cukrzycę ($p = 0,018$), dysfunkcję lewej komory ($p = 0,018$), udar w wywiadzie lub przejściowy atak niedokrwienny ($p < 0,0001$), upośledzoną funkcję nerek ($p < 0,0001$). Tak jak oczekiwano, chorzy, u których doszło do epizodów krwawienia, uzyskali wyższą punktację w skali CHADS₂ niż ci bez krwawień ($p < 0,0001$). Wśród 7329 pacjentów 79% przyjmowało wcześniej antywitaminy K. Spośród przyjmujących te leki wcześniej u 46% zdiagnozowano AF ponad 5 lat temu, u 16% — 1–5 lat temu, a u pozostałych 38% — w poprzedzającym roku. Pacjenci przyjmowali antywitaminy K średnio przez 499 ± 196 dni; osoby, u których wystąpił epizod krwawienia — przez 503 ± 194 dni, a grupa bez tego epizodu — przez 380 ± 217 dni. W analizie jednoczynnikowej predyktorami wystąpienia krwawienia były: równoległe stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA), zmniejszony klirens kreatyniny (< 50 ml/min), wiek ≥ 75 . rż., cukrzyca, dysfunkcja lewej komory, palenie tytoniu, udar lub przejściowe niedokrwienie mózgu w wywiadzie. Znaczenie przyjmowania ASA ($p < 0,001$), dysfunkcji nerek ($p < 0,001$), wieku ≥ 75 rż. ($p = 0,0008$), cukrzyca ($p = 0,0089$) oraz dysfunkcji lewej komory ($p = 0,041$) jako istotnych czynników wpływających na krwawienie potwierdzono w analizie wieloczynnikowej. Wartość c statystyki w przewidywaniu istotnego krwawienia w skali HAS-BLED była podobna w grupie przyjmującej warfarynę oraz w grupie, która nie stosowała tego leku (0,66 i 0,67; p dla trendu $< 0,0001$ dla obu grup). Zmienny INR, zaawansowany wiek, równoległe stosowanie ASA lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych przewidywały krwawienie w badanej populacji.

Według skali HAS-BLED 20,4% badanej populacji zakwalifikowano jako chorych niskiego ryzyka o wskaźniku krwawień

$< 1\%$ rocznie, podczas gdy osoby włączone do grupy niskiego ryzyka przez inne skale cechowały się wyższym wskaźnikiem krwawień ($> 1,9\%$ rocznie). Wśród pacjentów nieleczonych warfaryną (769) oraz leczonych warfaryną i ASA (772) skala HAS-BLED wykazała najwyższą wartość c statystyki (odpowiednio: 0,68 i 0,60) spośród badanych skal. Ponadto włączenie skali HAS-BLED do wieloczynnikowego modelu regresji Coxa zawierającego jedną z 4 starszych skal w każdym przypadku wiązało się z dodaniem wartości predykcyjnej ($p < 0,0001$).

Prezentowana analiza zmiennego ryzyka krwawień obejmująca ponad 11 000 pacjentolat potwierdziła wartości predykcyjne znanych czynników ryzyka, takich jak: zaawansowany wiek pacjenta, niewydolność nerek i przyjmowanie ASA lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych w czasie terapii antykoagulacyjnej. Ponadto okazało się, że cukrzyca, niewydolność serca, a także dysfunkcja skurczowa lewej komory zwiększają ryzyko krwawienia u osób z AF leczonych DAK. Spośród badanych skal oceniających to ryzyko najlepszą była skala HAS-BLED (wg wartości c statystyki). Badacze podkreślają, że skala HAS-BLED ma lepszą moc predykcyjną niż 4 pozostałe testowane skale stosowane w przewidywaniu krwawień wśród chorych objętych badaniami SPORTIF III i V zarówno w grupie nieleczzonej wcześniej warfaryną, jak i przyjmującej jednocześnie warfarynę oraz ASA. Wskazują również, że jej przydatność powinna być oceniona także u chorych stosujących nowe leki przeciwzakrzepowe, takie jak dabigatran czy rivaroksaban.

Podsumowując, cukrzyca i dysfunkcja lewej komory są potencjalnymi czynnikami klinicznymi zwiększającymi ryzyko krwawień u pacjentów z niezastawkowym AF, leczonych dostnymi antykoagulantami. Skala HAS-BLED oceniająca to ryzyko może być przydatna w codziennej praktyce klinicznej.

Migotanie przedsionków — identyfikacja pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia udaru mózgu mimo przyjmowania doustnych antykoagulantów

na www.ptkardio.pl od 2011-01-12

Źródło informacji:

Lip GY, Frison L, Halperin JL et al. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*, 2010; 41: 2731–2738

Autor doniesienia:

Jan Ciszewski

Pacjenci z migotaniem przedsionków (AF) charakteryzują się zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu, jednak nie u wszystkich chorych ryzyko to jest jednakowe. Fakt ten doprowadził do rozwoju schematów oceniających indywidualne ryzyko udaru (RSS, *risk stratification schemes*), pomagających w decyzji o włączeniu leczenia przeciwzakrzepowego. Skale te oceniają potencjalne ryzyko udaru w przypadku niestosowania terapii przeciwzakrzepowej. Kluczowym zagadnieniem staje się właściwa identyfikacja pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia udaru mimo stosowania

leczenia przeciwzakrzepowego. W momencie wprowadzania nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych o prostszym schemacie dawkowania niż antywitaminy K istotne wydaje się również ponowne określenie grupy pacjentów o niskim ryzyku udaru, którzy rzeczywiście nie stosowaliby terapii przeciwzakrzepowej, a także zmniejszenie grupy pacjentów o ryzyku średnim, w przypadku których nie ma jasnych kryteriów postępowania.

Autorzy prezentowanej pracy badali czynniki predykcyjne powikłań zakrzepowo-zatorowych i wartość predykcyjną stosowanych obecnie RSS w grupie pacjentów z AF wysokiego i średniego ryzyka udaru, przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Oceniano skale: CHADS₂ (i jej modyfikacje), Framingham, NICE 2006, ACC/AHA/ESC 2006, ACCP-8 oraz CHA₂DS₂-VASc. Badaną populację stanowili uczestnicy 2 randomizowanych badań III fazy: SPORTIF III oraz SPORTIF V, porównujących skuteczność terapii ksimegatranem z warfaryną w prewencji udaru u pacjentów z AF z wysokim lub średnim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Badanym

punktem końcowym, definiowanym jako „incydent zatorowo-zakrzepowy” (TE, *thromboembolism*), było wystąpienie udaru (zarówno niedokrwienne, jak i krwotoczny) lub innego narządowego incydentu zatorowego. Autorzy korzystali z wyników analiz *intention-to-treat*.

W badanej grupie ($n = 7329$; 11 233 pacjentolat) punkt końcowy wystąpił u 184 osób (1,64% na 100 pacjentolat). W analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami predykcyjnymi TE były: udar/TIA w wywiadzie (HR = 2,24; 95% CI 1,66–3,02; $p < 0,0001$), wiek > 75 lat (HR = 1,77; 95% CI 1,32–2,38; $p = 0,0002$), współwystępowanie choroby wieńcowej (HR = 1,52; 95% CI 1,14–2,04; $p = 0,0047$) oraz palenie tytoniu (HR = 2,10; 95% CI 1,38–3,18; $p = 0,0005$). Zadeklarowane w kwestionariuszu spożycie alkoholu wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka udaru (HR = 0,70, 95% CI 0,52–0,95; $p = 0,02$). Płeć żeńska i wywiad w kierunku wcześniejszych narządowych incydentów zatorowych były czynnikami predykcyjnymi TE jedynie w analizie jednoczynnikowej i przestawały być istotne statystycznie w analizie wieloczynnikowej. Współwystępowanie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy lub dysfunkcji lewej komory nie zwiększało istotnie ryzyka TE w badanej grupie. Analiza krzywych ROC dla badanych RSS wykazała podobne możliwości predykcyjne dla wszystkich skal (parametr „c-statistic” wynosił od 0,575 dla NICE 2006 do 0,647 dla CHA₂DS₂-VASc). Przynależność pacjentów do poszczególnych grup ryzyka różniła się jednak między badanymi RSS; w większości skal pacjenci „wysokiego ryzyka” stanowili ok. 2/3 badanej populacji, z wyjątkiem skali CHA₂DS₂-VASc, która do grupy wysokiego ryzyka zakwalifikowała 94,2% badanych. Spośród analizowanych RSS skala CHA₂DS₂-VASc charakteryzowała się najwyższą czułością (kwalifikując 98,4% pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy, do grupy wysokiego ryzyka) i najwyższą negatywną wartością predykcyjną na poziomie 99,5% (odsetek pacjentów z wolnym tempem marszu z grup niskiego i pośredniego ryzyka, u których nie wystąpił epizod TE). Wzrost punktacji w skali CHA₂DS₂-VASc wiązał się z istotnym statystycznie

wzrostem częstości TE ($p < 0,0001$), a zmiana przynależności do poszczególnych grup ryzyka (niskiego → pośredniego lub pośredniego → wysokiego) dawała duży względny wzrost rzeczywistego ryzyka TE (HR = 3,75; 95% CI 1,20–11,73).

Prezentowana praca wskazuje, że dodatkowymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w grupie pacjentów z AF przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe jest współwystępowanie choroby wieńcowej i palenie tytoniu. Zaskakujące są wyniki wskazujące na pozytywny związek między deklarowanym spożyciem alkoholu a zmniejszeniem ryzyka TE. Dotychczasowa wiedza wskazuje raczej na wzrost ryzyka udaru i innych powikłań u osób nadużywających alkoholu. Jedynie umiarkowanie spożycie alkoholu wiąże się z redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy dodać, że nadużywanie alkoholu jest częstym przeciwwskazaniem do terapii doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i w przypadku analizowanych w pracy badań SPORTIF było ono jednym z kryteriów wyłączenia. Obserwowany w badaniu brak związku między ryzykiem TE a współwystępowaniem cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i dysfunkcji lewej komory wydaje się wynikiem prowadzenia skutecznej farmakoterapii powyższych chorób współistniejących w analizowanej grupie. Możliwe też, że profilaktyczne stosowanie terapii przeciwzakrzepowej najskuteczniej eliminuje ryzyko powikłań związane z tymi właśnie czynnikami predykcyjnymi. Mimo podobnej wartości predykcyjnej wszystkich analizowanych RSS, uzyskanej dzięki analizie krzywej ROC, skala CHA₂DS₂-VASc okazała się najczulsza w identyfikacji pacjentów, u których wystąpiło powikłanie TE. Wysoka ujemna wartość predykcyjna CHA₂DS₂-VASc wskazuje na jej potencjalną przydatność w identyfikacji pacjentów z niskim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na kryteria włączenia analizowanych badań, chorzy niskiego ryzyka stanowili nieznaczny odsetek w badanej grupie, co uniemożliwia formułowanie ostatecznych wniosków dotyczących tej grupy osób.

Wszechobecny efekt placebo

na www.ptkardio.pl od 2011-01-12

Źródło informacji:

Avins A, Pressman A, Ackerson L et al. Placebo adherence and its association with morbidity and mortality in the studies of left ventricular dysfunction. *J Gen Intern Med*, 2010; 25: 1275–1281

Autor doniesienia:

Monika Przewłocka

Nikogo nie dziwi fakt, że regularne przyjmowanie leków o udowodnionym korzystnym działaniu w danej jednostce chorobowej poprawia rokowanie i wydłuża życie pacjentów. Jednak analizy rezultatów kilku podwójnie ślepych badań klinicznych wykazały, że także regularne przyjmowanie placebo znacząco poprawia przeżycie. Redukcja umieralności osób

regularnie przyjmujących placebo w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo niesystematycznie wynosiła 45–75%! Regularne przyjmowanie tabletki, niezależnie od tego, co zawiera, wydłuża zatem życie! I nadal nikt nie wie, dlaczego tak się dzieje.

Autorzy prezentowanej pracy usiłowali rozwiązać tę zagadkę. Wykorzystali dane pochodzące z badania klinicznego *Study Of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD): SOLVD-Treatment Trial (SOLVD-TT) i SOLVD-Prevention Trial (SOLVD-PT). Nie było ono wcześniej analizowane pod kątem poprawy rokowania osób regularnie przyjmujących placebo.

W badaniu SOLVD uczestniczyły osoby z niewydolnością serca (HF), których frakcja wyrzutowa lewej komory była mniejsza niż 35%. Pacjenci z objawami niewydolności serca byli włączani do badania SOLVD-TT, a bezobjawowi — do

SLOVD-PT. Lekiem badanym był enalapril w docelowej dawce 20 mg/d. podawany 2 razy dziennie. Czas obserwacji wyniósł maksymalnie 41 miesięcy. Pierwszorzędnym punktem końcowym był zgon z jakiegokolwiek przyczyny. W obu podbadaniach enalapril zmniejszył umieralność chorych, ale efekt był istotnie statystyczny tylko dla badanych z SOLVD-TT. Zarówno w badaniu SOLVD-TT, jak i SOLVD-PT wśród osób przyjmujących enalapril zaobserwowano zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu HF. U chorych bezobjawowych uczestniczących w badaniu SOLVD-PT przyjmujących enalapril rzadziej dochodziło do wystąpienia objawów HF.

Celem pierwszorzędnym przedstawianej analizy było ustalenie, czy istnieje, a jeśli tak, to jaka, zależność między redukcją umieralności z jakiegokolwiek przyczyny a regularnym przyjmowaniem placebo.

Celem drugorzędowym było wykazanie ewentualnego związku między regularnym przyjmowaniem placebo a zmniejszeniem umieralności z kilku różnych przyczyn: z powodu choroby wieńcowej, wskutek schorzeń sercowo-naczyniowych (łączna umieralność z powodu choroby wieńcowej, HF i udaru mózgu) oraz z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe. Ponadto rejestrowano częstość występowania powikłań choroby wieńcowej i innych epizodów sercowo-naczyniowych w grupie osób regularnie przyjmujących placebo.

W grupie badania SOLVD-TT tylko 98 spośród 1255 (7,8%) badanych źle współpracowało. Osoby te przyjęły mniej niż 75% tabletek placebo (wartość 75% przyjęto za granicę oddzielającą osoby regularnie przyjmujące placebo; spożyły one w czasie trwania badania ponad 75% otrzymanych tabletek; osoby uznane za nieregularnie przyjmujące placebo spożyły mniej niż 75% otrzymanych tabletek).

W trakcie badania z grupy SOLVD-TT zmarło 491 chorych (39,1% grupy randomizowanej). Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowiły 90,2%. Osoby, które regularnie przyjmowały placebo, istotnie rzadziej umierały w porównaniu z osobami niestosującymi się do zaleceń (HR = 0,52; 95% CI 0,38–0,71). Badani regularnie przyjmujący placebo rzadziej umierali z przyczyn sercowo-naczyniowych (łączna umieralność z powodu choroby wieńcowej, HF i udaru mózgu). Natomiast nie zauważono istotnego staty-

stycznie wpływu regularnego przyjmowania placebo na zmniejszenie umieralności z powodu wyłącznie choroby wieńcowej ani zmniejszenia umieralności z innych, pozasercowych i pozanaczyniowych przyczyn. U badanych regularnie przyjmujących placebo rzadziej występowały też incydenty sercowo-naczyniowe. Zależności te utrzymywały się niezależnie od metody statystycznej oceny. Nie znaleziono żadnych czynników zakłócających mogących wpływać na metodę statystyczną i zafalszować wynik.

W grupie badania SOLVD-PT spośród 2092 pacjentów źle współpracowało 141 (6,7%) osób. Były to osoby nieco młodsze, palące tytoń, rasy czarnej, częściej chorujące na cukrzycę. Umieralność w grupie SOLVD-PT była niższa niż w SOLVD-TT — zmarło 14,8% chorych.

W badaniu SOLVD-PT wystąpiła podobna zależność jak w SOLVD-TT między regularnym przyjmowaniem placebo a zmniejszeniem umieralności ogólnej (HR = 0,52; 95% CI 0,35–0,79) oraz umieralności łącznej z powodu 3 patologii sercowo-naczyniowych (redukcja umieralności wyłącznie z powodu choroby wieńcowej nie osiągnęła znamienności statystycznej).

Nie stwierdzono, aby powodem gorszego przestrzegania zaleceń (nieregularnego przyjmowania placebo) i wyższej umieralności wśród tych osób było współistnienie u nich innej choroby i, co się z tym wiąże, wyjściowo gorszy stan zdrowia. Obserwację tę potwierdzono, korzystając z kilku różnych metod statystycznych.

Okazało się zatem, że regularne przyjmowanie placebo przez pacjentów z HF istotnie poprawiało ich rokowanie. Mechanizm odpowiedzialny za to zjawisko nadal pozostaje tajemnicą.

Prezentowana analiza ma jednak wiele ograniczeń, wśród których być może ukrywa się rozwiązanie zagadki. Między innymi w analizie nie uwzględniono czynników psychospołecznych (badacze nie dysponowali takimi danymi), które istotnie mogły wpłynąć na przeżywalność chorych z populacji badania SOLVD. Za należące do najważniejszych uważa się tu wpływ aktywności fizycznej i występowanie depresji (jak wiadomo, regularna umiarkowana aktywność fizyczna poprawia rokowanie chorych z HF, natomiast wystąpienie depresji pogarsza rokowanie tych osób).