

Przegląd Doniesień Naukowych

Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego



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

Nr 1, styczeń 2011

Choroba wieńcowa jest częstym i możliwym do uniknięcia problemem u pacjentów po udarze mózgu

na www.ptkardio.pl od 2010-07-08

Źródło informacji:

Calvet D, Touzé E, Varenne O et al. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: the PRECORIS study. *Circulation*, 2010; 121: 1623–1629; Amarenco P, Goldstein LB, Sillese H et al. Coronary heart disease risk in patients with stroke or transient ischemic attack and no known coronary heart disease: findings from the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*, 2010; 41: 426–430

Autor doniesienia:

Małgorzata Buksińska-Lisik

Badania obserwacyjne i kliniczne prowadzone u pacjentów po udarze mózgu wykazują, że są to chorzy obciążeni dużym ryzykiem kolejnego epizodu naczyniowego. Należy jednak zwrócić uwagę, że choć w ciągu pierwszych 2 lat po udarze dominującym problemem jest zagrożenie kolejnym udarem mózgu, to po dłuższym czasie (4–5 lat) równym, a nawet większym zagrożeniem staje się ryzyko zdarzeń wieńcowych. Z upływem czasu choroba wieńcowa (CAD) jest jedną z głównych przyczyn umieralności chorych po udarze mózgu i TIA. Z tych względów identyfikacja osób o zwiększonym ryzyku CAD ma kluczowe znaczenie dla wczesnego zastosowania właściwej profilaktyki i odpowiedniego leczenia. Klasyczne testy obciążeniowe mogą w tej grupie chorych stanowić pewien problem, dlatego autorzy badania PRECORIS w wykrywaniu bezobjawowej CAD oparli się na 64-rzędowej tomografii komputerowej (CT). Do badania prowadzonego w latach 2006–2009 włą-

czono kolejnych chorych (w wieku 45–75 lat) z udarem mózgu lub TIA, u których dotychczas nie rozpoznawano CAD. Wykluczono osoby z zatorem sercowym, z dużym stopniem inwalidztwa, krótkim spodziewanym okresem przeżycia, przeciwwskazaniami do CT. Ostatecznej analizie poddano 274 pacjentów. Bezobjawową CAD zdefiniowano jako zwężenie $\geq 50\%$ co najmniej 1 tętnicy wieńcowej. Taka kwalifikacja pozwoliła na rozpoznanie bezobjawowej CAD u 50 (18%) osób. W grupie tej dominowali pacjenci z chorobą 1-naczyniową (26; 52%); bardziej zaawansowane zmiany występowały rzadziej: choroba 2-naczyniowa u 13 (26%) osób, 3-naczyniowa u 8 (16%) chorych, a zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej stwierdzono u 3 pacjentów. Ocena klasycznych czynników ryzyka CAD na podstawie Framingham Risk Score (FRS) wykazała, że częstość rozpoznawania bezobjawowej CAD w CT zwiększała się stopniowo wraz ze wzrostem spodziewanego 10-letniego ryzyka wystąpienia CAD wg tej skali. Ponadto stwierdzono, że częstość rozpoznawania bezobjawowej CAD wzrastała wraz ze stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach dogłównych; od 7% u chorych bez zmian miażdżycowych do 33% u osób ze zwężeniem $\geq 50\%$ co najmniej 1 tętnicy ($p < 0,0001$). Analiza wieloczynnikowa wykazała, że płeć męska, wiek > 60 lat, stężenie cholesterolu frakcji LDL ≥ 130 mg/dl i zwężenie $\geq 50\%$ co najmniej 1 tętnicy dogłównowej silnie wiążą się z rozpoznawaniem bezobjawowej CAD w CT.

Wnioski z badania są zgodne z obowiązującymi zaleceniami AHA/ASA, wg których chory po udarze, u którego 10-letnie ryzyko wystąpienia CAD przekracza 20%, powinien być poddany badaniom nieinwazyjnym w kierunku CAD. Ponadto autorzy zwrócili uwagę na związek między zaawansowaniem miażdżycy tętnic dogłównych

Dodatek do *Kardiologii Polskiej*

Rada redakcyjna:

Tomasz Pasierski — redaktor naczelny
Jarosław Drożdż
Marcin Grabowski

„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

i wieńcowych, co podkreśla ogólnoustrojowy charakter miażdżycy.

Traktując przebyty udar/TIA i/lub przekraczające 50% zwężenie tętnicy szyjnej jako ekwiwalent CAD autorzy badania SPARCL ocenili wpływ agresywnej redukcji stężenia cholesterolu na ryzyko CAD u chorych po udarze/TIA.

Do badania włączono 4731 pacjentów (w okresie do 30 dni po udarze mózgu), u których dotychczas nie rozpoznawano CAD. Wyjściowe stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło ≥ 100 mg/dl i ≤ 190 mg/dl. Pacjentów randomizowano do dwóch grup: atorwastatyna 80 mg/d. i placebo. Po obserwacji trwającej 4,9 roku stwierdzono, że w grupie placebo ryzyko wystąpienia epizodów choroby wieńcowej wynosiło 8,6%, natomiast ryzyko dużych zdarzeń odpowiednio 5,1%. Ryzyko udaru mózgu zmniejszało się w czasie, natomiast zagrożenie epizodami wieńcowymi pozostawało na stałym poziomie. Rodzaj udaru (TIA, niedokrwienny, krwotoczny, dotyczący dużego/ma-

łego naczynia, o nieznanym przyczynie) nie wpływał na częstość występowania zdarzeń wieńcowych. Wykazano natomiast, że TIA, udar z zakresu małego naczynia i o nieznanym przyczynie wiązały się z mniejszym ryzykiem wykonywania zabiegów rewaskularyzacyjnych niż pozostałe udary.

W grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu z placebo stwierdzono istotną redukcję częstości występowania wszystkich epizodów wieńcowych (5,2% v. 8,6%) oraz dużych zdarzeń, takich jak zawał serca, zgon sercowy, zresuscytowane zatrzymanie krążenia (3,4% v. 5,1%) i zabiegów rewaskularyzacyjnych (4,0% v. 6,9%). Prawidłowość tę obserwowano niezależnie od typu udaru.

Biorąc pod uwagę powyższe obserwacje, naturę miażdżycy i ugruntowaną pozycję statyn w leczeniu choroby wieńcowej oraz ostrych zespołów wieńcowych, proponowana przez autorów dawka atorwastatyny do stosowania u chorych po ostrym udarze mózgu wydaje się godna rozważenia.

Wiek a ryzyko śmiertelności po zabiegach wymiany zastawki aortalnej z powodu zaawansowanej stenozy aortalnej w grupie pacjentów w podeszłym wieku

na www.ptkardio.pl od 2010-07-08

Źródło informacji:

Ding W, Lam Y, Pepper JR et al. Early and long-term survival after aortic valve replacement in septuagenarians and octogenarians with severe aortic stenosis. *Intern J Cardiol*, 2010; 141: 24–31

Autor doniesienia:

Tomasz Rywik

Najczęstszym problemem zastawkowym u osób w podeszłym wieku są zwapnienia zastawki aortalnej prowadzące do degeneracji zastawki i jej zwężenia. Wymiana zastawki aortalnej (AVR) prowadzi do ustąpienia objawów, zachowuje funkcję lewej komory i poprawia rokowanie pacjentów z ciężką stenozą aortalną. Ocenia się, że 5-letnie przeżycie w tej grupie wynosi około 60–70%, a śmiertelność operacyjna wśród osób z dysfunkcją lewej komory osiąga maksymalnie 10–15%. W jednym z dużych badań zwrócono uwagę, że wiek jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych poddawanych AVR, niemniej jednak ryzyko operacyjne utrzymywało się na porównywalnym poziomie, niezależnie od wieku, i wynosiło około 12,5%. W ostatnich latach poprawiły się nowe techniki operacyjne i jakość opieki okołoperacyjnej, co może istotnie modyfikować przeżywalność. Celem przedstawianej pracy była ocena czynników determinujących wczesne i odległe rokowanie po zabiegu AVR u osób w podeszłym wieku. Pierwotna grupa obejmowała 221 pacjentów, a po ostatecznej weryfikacji i wykluczeniu osób z istotną niedomykalnością aortalną i wcześniejszymi zabiegami zastawko-

wymi, stymulatorami oraz ze złym obrazem echokardiograficznym badaną grupę stanowiło 112 kolejnych chorych, powyżej 70. roku życia, z ciężką stenozą aortalną z powierzchnią zastawki < 1 cm² i średnim gradientem > 40 mm Hg. Grupa kontrolna obejmowała 72 osoby w wieku poniżej 70 lat, u których także wykonano zabieg AVR z powodu zwężenia zastawki. Do analizy włączono wybrane parametry echokardiograficzne oceniające powierzchnię ujścia, relaksację lewej komory, a także ciśnienie w tętnicy płucnej. Grupy pacjentów starszych i młodszych różniły się istotnie pod względem średniego wieku (77 v. 60 lat), klasy NYHA (2,9 v. 2,7), częstości występowania choroby wieńcowej (59% v. 44%), migotania przedsionków (36% v. 19%). Biorąc pod uwagę parametry echokardiograficzne, obie grupy różniły się pod względem masy lewej komory (242 v. 221 g/m²), czasu deceleracji (158 v. 200 ms) i wielkości lewego przedsionka (44 v. 40 mm). W odniesieniu do rokowania 30-dniowa śmiertelność była porównywalna w obu grupach (12% v. 4%), a śmiertelność odległa była wyższa wśród osób starszych (18% v. 7%). Analiza porównawcza grup w zależności od statusu przeżycia wykazała, że osoby, które przeżyły, były w niższej klasie NYHA (2,8 v. 3,3), charakteryzowały się wyższym stężeniem hemoglobiny, ale niższym stężeniem kreatyniny i rzadziej występowało u nich migotanie przedsionków (32% v. 55%). Biorąc pod uwagę parametry echokardiograficzne, chorzy ci mieli większy wskaźnik powierzchni protezy aortalnej (0,95 v. 0,81 cm²/m²), wyższy średni gradient aortalny (49 v. 41 mm Hg), mniejszą falę E (93 v. 111 cm/s), przy wyższej fali A mitralnej, a także niższy wskaźnik E/A (1,7 v. 3,1) oraz wyższą wartość deceleracji (163 v. 133 ms). Wartości ciśnienia

w krążeniu płucnym były niższe (30 v. 50 mm Hg). W analizie wielu zmiennych dla całej populacji chorych poddawanych zabiegowi AVR (osoby starsze i młodsze łącznie) zaobserwowano, że niezależnymi czynnikami prognostycznymi zgonu wczesnego (30 dni) był czas krążenia pozaustrojowego w trakcie zabiegu [iloraz szans (OR) = 1,02; $p < 0,01$], wskaźnik E/A (1,85; $p = 0,03$), a także wskaźnik powierzchni protezy aortalnej $< 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (2,96; $p = 0,04$). Parametry te były też niezależnymi czynnikami prognostycznymi śmiertelności odległej, a ilorazy szans wynosiły odpowiednio 1,02 ($p < 0,01$), 2,09 ($p < 0,01$), 5,05 ($p < 0,01$). Dodatkowo niezależnym czynnikiem prognostycznym zgonu w obserwacji odległej były wartości ciśnienia w tętnicy płucnej (OR = 4,11; $p < 0,01$). W obu przypadkach wiek nie był czynnikiem prognostycznym zgonu. W dalszych analizach autorzy próbowali wytypować czynniki prognostyczne zgonu jedynie w populacji osób w podeszłym wieku. W analizie jednoziennej dla śmiertelności zarówno wczesnej, jak i odległej niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi zwiększającymi prawdopodobieństwo zgonu były niewydolność nerek, czas krążenia pozaustrojowego, wskaźnik E/A, indeks powierzchni protezy aortalnej $< 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, a także ciśnienie w tętnicy płucnej, a czas deceleracji był czynnikiem korzystnie modyfikującym przeżywalność. Dodatkowo

w obserwacji krótkotrwałej czynnikiem niekorzystnym była niedokrwistość, a w odległej — klasa NYHY III/IV. Po przeprowadzeniu analizy wielu zmiennych okazało się, że niezależnymi czynnikami prognostycznymi zgonu wczesnego były: niedokrwistość (OR = 4,02; $p = 0,04$), czas krążenia pozaustrojowego (OR = 1,02; $p < 0,01$) oraz indeks powierzchni protezy aortalnej ($< 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) (OR = 5,43; $p < 0,05$). Natomiast dla obserwacji odległej niezależnymi czynnikami prognostycznymi były czas krążenia pozaustrojowego (OR = 1,02; $p = 0,04$), wskaźnik E/A (OR = 3,35; $p < 0,001$), ciśnienie w tętnicy płucnej (OR = 1,12; $p < 0,001$), indeks powierzchni protezy aortalnej ($< 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) (OR = 4,64; $p = 0,02$) oraz czas deceleracji (OR = 0,94; $p = 0,03$). Uzyskane wyniki wskazują na porównywalne ryzyko zgonu w populacji osób w podeszłym wieku oraz u młodszych. Zdaniem autorów przytoczone dane potwierdzają porównywalne bezpieczeństwo i korzyści z operacji wymiany zastawki aortalnej w grupie chorych starszych w porównaniu z pacjentami młodszy. Skrócenie czasu operacji, odpowiedni dobór wielkości protezy, a także odpowiednio wczesna kwalifikacja, zanim dojdzie do upośledzenia funkcji rozkurczowej, mogą istotnie poprawić w tej populacji ryzyko śmiertelności związane z zabiegiem operacyjnym wymiany zastawki aortalnej.

Badanie INTERSTROKE określiło czynniki ryzyka udarów niedokrwiniennych i krwotocznych

na www.ptkardio.pl od 2010-07-09

Źródło informacji:

O'Donnel MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet: online publication Jun. 18, 2010*

Autor doniesienia:

Anna Szyndler

Udary mózgu są drugą przyczyną zgonu na świecie oraz pierwszą przyczyną niepełności wśród populacji dorosłych w większości rejonów świata. Udary mózgu w krajach o niższych dochodach stanowią około 85% ich liczby na świecie. Nadal jednak nie poznano czynników ryzyka ich występowania w krajach uboższych, zwłaszcza udaru krwotocznego. Istniała więc potrzeba stworzenia badania, którego celem byłoby poznanie czynników zwiększających ryzyko poszczególnych form udaru mózgu oraz ich wpływu na ryzyko jego występowania. Dlatego też na podstawie założeń badania INTERHEART zaplanowano projekt INTERSTROKE. Badanie INTERSTROKE jest międzynarodowym, wieloośrodkowym, kliniczno-kontrolnym projektem zaplanowanym w celu oceny związku tradycyjnych i nowych czynników ryzyka z udarem mózgu w krajach o wysokich, umiarkowanych i niskich dochodach. Badanie przedstawia wyniki 1 fazy pro-

jektu na podstawie danych uzyskanych od 3000 osób z udarem mózgu i 3000 osób z grupy kontrolnej z 22 krajów, w tym Polski. Zgodnie z protokołem opublikowanym we wcześniejszych publikacjach uczestników badania rekrutowano w 84 ośrodkach w 22 krajach w okresie od 1 marca 2007 do 23 kwietnia 2010 roku.

Badaną grupę stanowili pacjenci z pierwszym udarem mózgu, przyjmowani do szpitala w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów lub od czasu, kiedy ostatni raz widziano ich bez deficytu, udar pojawił się w ciągu 72 godzin od przyjęcia do szpitala oraz planowano wykonanie CT lub MRI w ciągu tygodnia. Wykluczano pacjentów z udarami mózgowymi pochodzenia nienaczyniowego, hospitalizowanych z powodów ostrych incydentów wieńcowych lub gdy nie można było uzyskać zgody na udział w badaniu od pacjenta lub jego pełnomocnika (małżonek lub krewny I stopnia mieszkający w tym samym gospodarstwie lub znający wywiad lekarski i stosowane przez pacjenta leki). Grupa kontrolna składała się z osób dobranych pod względem wieku i płci, w krajach o znacznym zróżnicowaniu etnicznym starano się również dobierać osoby do grupy kontrolnej pod względem pochodzenia.

Różnicowania na poszczególne typy udarów mózgu (niedokrwienne, krwotoczne oraz krwawienia podpajęczynówkowe) dokonywano na podstawie oceny klinicznej i neuroobrazowania (CT lub MRI). W przytaczanej pracy z badanej grupy wykluczono osoby z krwawieniem podpajęczynówkowym. Pacjentów z udarami niedo-

krwiennymi klasyfikowano na podstawie *Oxfordshire Community Stroke Project* (OCSP) oraz prawdopodobnej etiologii (duże naczynia, małe naczynia, sercowopochodne lub niewyjaśnione) ustalonej przez lekarza. Zmodyfikowaną skalę Rankina stosowano w celu oceny ciężkości udaru mózgu początkowo i po miesiącu obserwacji. U wszystkich pacjentów wyjściowo wykonywano jedynie obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego i EKG. Badacze nie wymagali przeprowadzenia żadnych innych badań dodatkowych.

W czasie badania oceniano wszystkie czynniki ryzyka naczyniowego, zbierano wywiad w kierunku nadciśnienia tętniczego i cukrzycy, dane antropometryczne (wzrost, masa ciała, obwód talii i bioder), intensywność wysiłku fizycznego, charakterystykę diety oraz nawyki związane ze spożywaniem alkoholu i paleniem tytoniu, jak również stan psychosocjologiczny — dane te zbierano w sposób zgodny z badaniem INTERHEART.

Wszystkie osoby z grupy badanej i kontrolnej poddano takiej samej procedurze wypełniania kwestionariusza, pomiaru obwodu pasa i bioder wykonywanego w pozycji stojącej i leżącej — u chorych unieruchomionych pomiarów dokonywano jedynie w pozycji leżącej. W badanej grupie ciśnienie tętnicze i częstość rytmu serca mierzono w chwili przyjęcia do szpitala, rano w dzień po przyjęciu oraz w czasie wizyty osób zaangażowanych w badanie kliniczne. W grupie kontrolnej pomiar ciśnienia odbywał się jedynie w czasie wywiadu z badaczem. Nadciśnienie tętnicze definiowano w dwojaki sposób: oświadczenie pacjenta dotyczące nadciśnienia lub oświadczenie chorego i wartość ciśnienia tętniczego $> 160/90$ mm Hg (średnia z 3 pomiarów dla osób badanych; definicja rozszerzona). W badaniu INTERSTROKE oceniano zarówno wskaźnik pas–biodra (WHR), jak i wskaźnik masy ciała (BMI), gdyż badanie INTERHEART wykazało, że WHR jest silniejszym czynnikiem ryzyka zawału serca niż BMI. Pacjentów klasyfikowano jako aktywnych fizycznie, jeżeli regularnie uprawiali umiarkowany (chodzenie, jazda na rowerze, praca w ogrodzie) lub intensywny (bieganie, piłka nożna, szybkie pływanie) wysiłek fizyczny przez co najmniej 4 godziny tygodniowo. W ocenie diety posługiwano się formularzem bardzo podobnym do wykorzystywanego w badaniu INTERHEART. Spożycie alkoholu klasyfikowano jako: nigdy lub zaprzestanie spożywania alkoholu, umiarkowane spożycie (1–30 drinków w miesiącu), duże spożycie alkoholu (> 30 drinków miesięcznie), picie jednorazowo dużych ilości alkoholu (*binge drinking*) (> 5 drinków dziennie, przynajmniej raz w miesiącu). Pozostałe czynniki ryzyka oceniano w sposób typowy: palenie tytoniu, ocena poziomu stresu w domu i pracy, depresja, migotanie lub trzepotanie przedsionków, wywiad w kierunku zawału serca, choroby reumatycznej zastawek oraz protez zastawkowych. Ocenę laboratoryjnej poddano stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL, apoproteiny B (ApoB) i A1 (ApoA1). Ocenę stężenia apoprotein dokonywano w celu zweryfikowania hipotezy o silniejszym wpływie stężenia apoprotein niż stężenia lipoprotein na ryzyko naczyniowe, który stwierdzono w badaniu INTERHEART w odniesieniu do ostrego zawału serca.

W każdym z uczestniczących w badaniu ośrodków prowadzono rejestr potencjalnych kandydatów do badania.

Najczęstszymi przyczynami dyskwalifikacji chorych były wcześniej udar mózgu, udary niespełniające wymaganych kryteriów badania, przekroczone zakładane ramy czasowe od wystąpienia objawów i brak możliwości komunikacji z pacjentem lub jego przedstawicielem. Ostatecznie do badania zakwalifikowano 3000 osób z udarem i 3000 osób do grupy kontrolnej. Wśród osób z udarem mózgu u 78% występował udar niedokrwienny, a 22% miało udar krwotoczny. Około 1/7 pacjentów była w wieku poniżej 45 lat, w tym największa grupa w tym przedziale wiekowym była kwalifikowana z krajów Afryki, a najmniejsza z krajów o wysokim dochodzie. Udary niedokrwienne były częstsze we wszystkich analizowanych rejonach z nieznacznymi różnicami regionalnymi. Obrazowanie OUN wykonano u 99,9% chorych, kwestionariusze uzupełniło 38% pacjentów i 35% opiekunów, a w 27% były uzupełniane przez chorych wspólnie z opiekunami.

Analiza wszystkich zebranych danych wykazała, że nadciśnienie tętnicze zgłaszane przez chorego jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka udarów mózgu, silniej korelując z występowaniem udarów krwotocznych niż udarów niedokrwiennych. Zastosowanie rozszerzonej definicji nadciśnienia zwiększało siłę zależności dla wszystkich udarów i poszczególnych ich podtypów. Zastosowanie rozszerzonej definicji nadciśnienia spowodowało, że nadciśnienie tętnicze było silniej związane z występowaniem udaru mózgu u osób poniżej 45. roku życia niż wśród starszych badanych. Wywiad w kierunku cukrzycy silnie wiązał się z występowaniem wszystkich udarów mózgu i udarów niedokrwiennych, lecz nie udarów krwotocznych (OR 0,87; CI 0,6–1,24).

Palenie tytoniu wiązało się z występowaniem udarów mózgu silniej z udarami niedokrwiennymi niż krwotocznymi. Ryzyko udaru rosło wraz z liczbą wypalanych papierosów. Co ciekawe, autorzy zaobserwowali zmniejszenie ryzyka udaru związane z zaprzestaniem palenia w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi (OR 0,74; 99% CI 0,57–0,95). Umiarkowane spożycie alkoholu (1–30 drinków miesięcznie) wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem występowania niedokrwiennego udaru mózgu (0,79; 0,63–1,00) natomiast duże spożycie alkoholu i picie dużych ilości alkoholu w krótkim czasie było związane ze zwiększonym ryzykiem wszystkich udarów mózgu (1,51; 1,18–1,92), również niedokrwiennego (1,41; 1,09–1,82) i krwotocznego (2,01; 1,35–2,99) w porównaniu z osobami w ogóle niepijącymi alkoholu. Jak można było przypuszczać, regularny wysiłek fizyczny wiązał się ze zmniejszeniem ryzyka wszystkich udarów.

Na podstawie analizy danych antropometrycznych wykazano brak związku BMI z ryzykiem występowania udaru mózgu, w przeciwieństwie do współczynnika pas–biodra, który był związany z większym ryzykiem zarówno udaru mózgu niedokrwiennego (OR 1,69; 99% CI 1,38–2,07), jak i krwotocznego (OR 1,41; 95% CI 1,02–1,93).

Również analiza wpływu diety na ryzyko występowania udaru mózgu wykazała, że zwiększone spożycie owoców i ryb, ale nie warzyw, wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem udaru. Zwiększone ryzyko udaru korelowało z ilością spożywanego czerwonego mięsa, podrobów, jajek, pokarmów smażonych, pizzy i solonych przekąsek, a także z używaniem smalcu.

Czynniki psychologiczne, takie jak zwiększony poziom stresu czy depresja, wiązały się ze zwiększonym ryzykiem udarów mózgu, niezależnie od typu.

Na podstawie badań laboratoryjnych stwierdzono, że zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego nie wpływa na występowanie udarów niedokrwiennych, lecz wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem występowania udarów krwotocznych (T3 v. T1; OR 0,62; 99% CI 0,42–0,925). Zwiększone stężenie cholesterolu HDL było związane z obniżonym ryzykiem udarów niedokrwiennych, lecz zwiększonym ryzykiem udaru krwotocznego, podczas gdy stężenie apoproteiny A1 korelowało ze zmniejszonym ryzykiem udaru niedokrwiennego, a nie wpływało znacząco na ryzyko udarów krwotocznych. Zwiększone stężenie cholesterolu nie-HDL nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem udarów niedokrwiennych, podczas gdy powodowało zmniejszenie ryzyka udaru krwotocznego, natomiast podwyższone stężenie ApoB wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wyłącznie udaru niedokrwiennego. Współczynnik ApoB/ApoA1 był silniejszym predyktorem udaru niedokrwiennego niż współczynnik cholesterol nie-HDL/HDL.

Dalsze analizy prowadzono w celu określenia połączenia czynników ryzyka o najsilniejszym wpływie na ryzyko populacyjne (PAR) występowania wszystkich udarów oraz poszczególnych ich typów. Do dalszej analizy stworzono modele z czynników ryzyka o najwyższych PAR (rozszerzona definicja nadciśnienia tętniczego, palenie tytoniu, współczynnik pas–biodra, dieta i aktywność fizyczna) dla obu rodzajów udarów, stwierdziwszy, że wieloczynnikowy PAR stworzonego modelu był wyższy dla udarów krwotocznych (89,6%) niż wszystkich udarów łącznie (83,4%) czy udaru niedokrwiennego (81,8%). Dołączenie do modelu kolejnych 4 czynników ryzyka (cukrzyca, alkohol, czynniki psychologiczne i przyczyny sercowe) zwiększyło PAR dla wszystkich udarów mózgu (86,1%), udarów niedokrwiennych (85,2%) i krwotocznych (90,8%). Włączenie do analizy współczynnika ApoB/ApoA1 jeszcze bar-

dziej zwiększyło siłę modelu dla wszystkich udarów i udarów niedokrwiennych.

Autorzy, analizując poszczególne czynniki ryzyka, zwrócili uwagę na regionalne zależności siły oddziaływania niektórych z nich, jak również zależność lokalizacyjną udaru, szczególnie silne dla palenia tytoniu i nadciśnienia tętniczego.

W niniejszej analizie najsilniejszym czynnikiem ryzyka udarów (PAR 35%), zwłaszcza krwotocznych i w młodszej grupie wiekowej, było nadciśnienie tętnicze.

Podsumowując, INTERSTROKE jest pierwszym, standaryzowanym kontrolno-klinicznym badaniem czynników ryzyka udarów mózgu, do którego zakwalifikowano kraje o różnych dochodach, a u wszystkich chorych wykonywano badania neuroobrazowe. Przedstawione dane potwierdzają, że 5 podstawowych czynników ryzyka odpowiada za ponad 80% globalnego ryzyka występowania udarów mózgu (niedokrwiennych i krwotocznych). Po uwzględnieniu kolejnych 5 czynników ryzyka, w tym współczynnika ApoB/ApoA1, PAR wzrósł do 90%. Podkreśla to rolę oddziaływania na potencjalnie modyfikowalne czynniki ryzyka mogące znacząco wpływać na częstość występowania udarów mózgu w krajach o różnym statusie ekonomicznym. Dla udarów niedokrwiennych potwierdzono znaczący wpływ wszystkich zidentyfikowanych w badaniu INTERHEART czynników ryzyka tj. nadciśnienia tętniczego, palenia, otyłości brzusznej, diety, aktywności fizycznej, cukrzycy, spożycia alkoholu, czynników psychosocjologicznych i apoproteiny, które w prezentowanej analizie odpowiadały za około 90% ryzyka populacyjnego udarów. Warto również podkreślić różnice wpływu poszczególnych czynników na ryzyko zawału serca (na podstawie badania INTERHEART) i udaru mózgu, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego, stężenia apolipoprotein, aktywności fizycznej i spożycia alkoholu.

Statyny, terapia hipotensyjna oraz wartości ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim i pomiarze 24-godzinny — wnioski z badania PHYLLIS

na www.ptkardio.pl od 2010-07-12

Źródło informacji:

Mancia G, Parati G, Revere M et al. *Statins, antihypertensive treatment, and blood pressure control in clinic and over 24 hours: evidence from PHYLLIS randomised double blind trial*. *BMJ*, 2010; 340: c1197

Autor doniesienia:

Anna Szyndler

Pierwotnym punktem końcowym badania PHYLLIS była ocena wpływu terapii prawostatyną, dodaną do monoterapii ACEI lub diuretykiem tiazydowym, na progresję miażdżycy tętnic szyjnych. Stwierdzono większe zmniejszenie progresji przyrostu grubości kompleksu intima-media w grupach przyjmujących fosinopril w porówna-

niu z hydrochlorotiazylem oraz w grupie przyjmującej statynę w porównaniu z placebo w grupie przyjmującej hydrochlorotiazylem.

W prezentowanej analizie skupiono się na wcześniej zaplanowanym wtórnym punkcie końcowym, jakim była hipoteza o hipotensyjnym działaniu statyn.

Badanie PHYLLIS zaplanowano jako podwójnie ślepe badanie. Uczestnicy badania [ponad 500 osób z umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym (SBP 150–210 mm Hg, DBP 95–115 mm Hg) i hipercholesterolemią (LDL 160–220 mg/dl, TG ≤ 300 mg/dl)] otrzymywali w sposób losowy fosinopril lub hydrochlorotiazylem, dodatkowo losowo z prawostatyną lub placebo. Wpływ podawania statyny na wartości ciśnienia tętniczego oceniano w czasie ambulatoryjnego 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM) i pomiarów w gabinecie lekarskim. Pomiary ciśnienia wykonywano przed rando-

mizacją, a następnie w odstępach rocznych i w chwili zakończenia badania, średni czas obserwacji wynosił 2,6 roku. Pacjenci, którzy nie uzyskali zakładanego spadku ciśnienia tętniczego w 3. miesiącu od randomizacji, otrzymywali nifedypinę GITS 30 mg oraz ewentualnie 60 mg w 6. miesiącu obserwacji przy nadal niezadowolającej kontroli ciśnienia tętniczego.

Głównym punktem końcowym tej analizy było porównanie zmian 24-godzinnego ciśnienia tętniczego (z dnia, okresu spoczynku, skurczowego i rozkurczowego, a także ciśnienia tętna) między pacjentami w grupach przyjmujących prawastatynę i nieotrzymujących tego leku. Porównywano również średnie ciśnienia tętnicze uzyskane w czasie terapii w poszczególnych grupach z wartościami sprzed randomizacji. Analizy wykonano zgodnie z zakładaną randomizacją.

Wyjściowo badane grupy (placebo v. prawastatyna) nie różniły się znamienne. W obu grupach leczenia hipotensyjnego (fosinopril, hydrochlorotiazyd) uzyskano znamienne i trwałe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w czasie 24 godzin, w ciągu dnia i nocy. Ciśnienie tętnicze w czasie leczenia nie różniło się znamienne między badanymi grupami (osoby przyjmujące i nieprzyjmujące prawastatynę). Ponadto porównanie obniżenia średniego ciśnienia skurczowego z 24 godzin w obu grupach wykazało nieznacznie (nieznamienne) mniejsze obniżenie ciśnienia w grupach chorych przyjmujących prawastatynę. Podobne obserwacje dotyczyły pozostałych parametrów ciśnienia: ciśnienie w ciągu dnia, nocy, ciśnienie w gabinecie lekarskim, ciśnienie rozkurczowe i ciśnienie tętna.

W czasie opisywanego badania większość pacjentów stosowała monoterapię fosinoprilem lub hydrochlorotiazdem — w obu grupach z i bez prawastatyny. Również porównanie jedynie osób stosujących monoterapię w grupie przyjmującej statynę i placebo nie wykazało różnic w obniżeniu ciśnienia tętniczego pomiędzy grupami.

W badanej grupie osób przyjmujących prawastatynę niezależnie od rodzaju stosowanego leku hipotensyjnego obserwowano znamienne, trwałe obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, podczas gdy w grupie placebo wystąpiło jedynie niewielkie obniżenie stężeń. Różnice stężeń cholesterolu między grupami (z i bez statyny) były znamienne statystycznie w czasie całego badania.

Badanie PHYLLIS ma również pewne ograniczenia, do których należy możliwość uzupełniania terapii hipotensyjnej nifedypiną GITS. Jednak analiza wartości ciśnienia tętniczego pacjentów poddanych monoterapii nie wykazała żadnej różnicy między osobami przyjmującymi i nieotrzymującymi prawastatynę. Kolejnym ograniczeniem jest fakt, że statyna przyjmowana była przez osoby z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego stosujące skuteczne leczenie. Istnieje zatem możliwość że statyny powodują niewielkie obniżenie ciśnienia u osób bez leczenia hipotensyjnego. Jednak należy pamiętać że w opisywanym badaniu ciśnienia tętnicze w czasie całego okresu obserwacji pozostawały znacznie powyżej prawidłowych wartości. Trzecim ograniczeniem jest potencjalny wpływ statyn u osób z istotnie podwyższonymi wartościami ciśnienia, znacznie przekraczającymi wartości ciśnień u osób w badaniu PHYLLIS, który stwierdzono w ostatnio opublikowanej metaanalizie. W prezentowanych analizach jednak nie zaobserwowano interakcji między wyjściowymi wartościami ciśnienia tętniczego a stosowaniem prawastatyny. Ostatecznie prezentowane wnioski dotyczą stosowania prawastatyny, co nie wyklucza ostatecznie potencjalnego efektu innych statyn na wartości ciśnienia tętniczego.

Podsumowując, nie wykazano hipotensyjnego działania prawastatyny w dawkach skutecznie obniżających stężenie cholesterolu u osób z umiarkowanym, skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym, co nie potwierdza istnienia dodatkowego kardioprotekcyjnego działania statyn zależnego od obniżenia ciśnienia tętniczego.

Wytyczne dotyczące wartości rytmu serca podczas ćwiczeń przeszacowują zalecany poziom wysiłku u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca

na www.ptkardio.pl od 2010-07-15

Źródło informacji:

Beale L, Carter H, Doust J, Brickley G, Silberbauer J, Lloyd G. Exercise heart rate guidelines overestimate recommended intensity for chronic heart failure patients. *Br J Cardiol*, 2010; 17: 133–137

Autor doniesienia:

Ewa Szczerba

Programy rehabilitacji i ćwiczeń często zakładają potrzebę osiągnięcia poziomu maksymalnej pracy serca lub poziomu rezerwy tętna, przewidywanej lub zmierzonej podczas wykonywania ćwiczeń. Problemy mogą pojawić się wtedy, gdy próbujemy zastosować rekomen-

dowane metody podczas szacowania obciążenia wysiłku u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (PNS). Chorzy ci często są leczeni beta-arenowymi i cierpią na nieadekwatną odpowiedź chronotropową serca na wysiłek fizyczny. Bezpieczniejzym wyjściem wydaje się utrzymywanie wysiłku poniżej progu wentylacji, co zapewnia zachowanie jego umiarkowanego poziomu.

Celem przedstawianego badania była ocena, czy kierując się wytycznymi dotyczącymi poziomu rytmu serca podczas ćwiczeń rehabilitacyjnych, ustalonymi przez Brytyjskie Stowarzyszenia Rehabilitacji Kardiologicznej (BACR), można utrzymywać wysiłek fizyczny na umiarkowanym poziomie u pacjentów z PNS.

Trening wysiłkowy jest zalecany osobom z PNS znajdującym się w II lub III klasie według NYHA i może stać

się u nich istotnym elementem rehabilitacji kardiologicznej. Problemem pozostaje jednak dobranie optymalnego poziomu ćwiczeń w tej grupie pacjentów ze względu na to, że wytyczne przedstawiają wiele sposobów na określanie poziomu wysiłku (maksymalne zużycie tlenu, maksymalna praca serca, rezerwa tlenowa czy rezerwa tętna). Dodatkowo u osób z PNS obserwuje się nieadekwatną odpowiedź chronotropową serca na wysiłek fizyczny i częste przyjmowanie beta-adrenolityków, co redukuje spoczynkową i maksymalną wartość rytmu serca. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) zalecają, by do obiektywnej oceny możliwości wysiłkowych wykorzystywać testy spiroergometryczne i aby to dzięki nim określać poziom zalecanych ćwiczeń. Jednak rozwiązanie to rzadko stosuje się w praktyce. Zalecenia BACR mówią, że należy utrzymywać pracę serca na poziomie 60–80% maksymalnej pracy serca lub 40–70% rezerwy tętna w połączeniu z oceną wysiłku na poziomie 12–15 w skali Borga (skala odczuwania ciężkości wysiłku, stopnie 6–20). Progi determinujące poziom intensywności ćwiczeń pojawiają się na różnych poziomach maksymalnej wydolności u poszczególnych osób, czego przykładem jest to, że różni pacjenci z PNS wykonujący ćwiczenia na poziomie 50% maksymalnego zużycia tlenu mogą doświadczać różnego poziomu obciążenia. Dlatego bazowanie tylko na powyższych pomiarach w ocenie intensywności wysiłku fizycznego stawia różne wymagania metaboliczne w zależności od indywidualnych predyspozycji pacjentów, w tym osób z PNS. Próg wentylacji między umiarkowanym a ciężkim poziomem ćwiczeń zazwyczaj pojawia się między 40 a 60% maksymalnego zużycia tlenu. Oddechowy punkt kompensacyjny pomiędzy ciężkim a bardzo ciężkim poziomem wysiłku pojawia się na poziomie 70–90% maksymalnego zużycia tlenu. Istnieją obawy, że wykonywanie wysiłku powyżej progu wentylacyjnego zwiększa napężenie lewej komory u pacjentów z PNS, co może skutkować pogorszeniem jej funkcji. Dlatego też sugeruje się, że osoby z PNS powinny wykonywać wysiłek poniżej lub na poziomie progu wentylacji. Pozostaje wątpliwe, czy tradycyjne, zgodne z wytycznymi, metody oceny wysiłku za pomocą rytmu serca są efektywne u pacjentów kardiologicznych. W związku z tymi przesłankami autorzy chcieli ustalić, czy obecne wytyczne oceniające poziom wysiłku za pomocą rytmu serca pozwalają oszacować umiarkowany poziom wysiłku fizycznego u chorych z PNS.

Do badania włączono 18 osób w klasie NYHA II lub III, z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) < 40%. Pacjenci z migotaniem przedsionków i chorzy, którzy zmienili leki w ciągu 4 tygodni przed początkiem badania, zostali z niego wyłączeni. Chorzy wykonali test obciążeniowy, z obciążeniem 10 W/min aż do osiągnięcia zmęczenia na ergometrze (Lode Corival). Wszyscy pacjenci wykonywali wcześniej podobny test. Rytm serca (HR) i wymianę oddechową mierzono przez cały czas trwania badania. Maksymalne zużycie tlenu (VO_{2peak}) wyrażono jako najwyższą wartość średnią z 30 s podczas wysiłku z końcowego etapu ćwiczenia lub średnią z ostatnich 30 s przed zakończeniem próby wysiłkowej. Próg wentylacji został wyznaczony na podstawie wykresu typu V-slope i potwierdzony dzięki zmierze-

niu końcowego stężenia tlenu i dwutlenku węgla. Punkt kompensacji oddechowej wyznaczono w miejscu, gdzie wentylacja rosła nieproporcjonalnie do ilości wydychanego dwutlenku węgla. Docelowa wartość HR została wyznaczona według zaleceń BACR, czyli jako 60–80% maksymalnego HR i 40–70% rezerwy tętna, gdzie za maksymalne HR przyjęto wartość odnotowaną podczas testu wysiłkowego, a za rezerwę tętna — różnicę między maksymalnym wysiłkowym HR a HR spoczynkowym. Nieadekwatną odpowiedź chronotropową serca na wysiłek fizyczny zdefiniowano jako osiągnięcie < 80% przewidywanego na podstawie wieku maksymalnego HR lub przewidywanej rezerwy tętna. Przewidywany maksymalny HR na podstawie wieku obliczano według wzoru $220 - \text{wiek}$, a u pacjentów przyjmujących beta-adrenolityki dodatkowo zredukowano wynik o 30 uderzeń/minutę. Przewidywaną maksymalną rezerwę tętna liczono jako różnicę między przewidywanym maksymalnym HR a HR spoczynkowym. Do obróbki statystycznej wykorzystano program SPSS i test t-Studenta.

Wyniki badania przedstawiają się następująco: VO_{2peak} wyniosło 1240 ± 100 ml/min ($14,4 \pm 0,88$ ml/kg/min), szczytowy współczynnik wykonywanej pracy — 80 W. Wszyscy pacjenci osiągnęli szczytową wartość równoważnika metabolicznego (VCO_2/VO_2) > 1,0 (średnia $1,12 \pm 0,02$, zakres 1,01–1,24), czyli osiągnięto u nich próg anaerobowy. Oddechowy punkt kompensacyjny wystąpił u 9 chorych, a odnotowany HR był średnio o 10 ± 2 uderzeń/minutę szybszy niż HR przy progu wentylacji. Przewidywany maksymalny HR był istotnie wyższy niż zmierzony maksymalny HR, co oznacza, że zalecany docelowy HR podczas ćwiczeń był znacząco wyższy, gdy były obliczane z przewidywanego według wieku maksymalnego HR. Zaobserwowano również istotną różnicę ($p < 0,01$) między niższymi a wyższymi docelowymi wartościami HR w zależności od stosowanej metody wynikającej z zaleceń BACR (60–80% maksymalnego HR lub 40–70% rezerwy tętna). Wykazano, że jedyną metodą zalecania ćwiczeń pacjentom z PNS, tak by podczas wysiłku nie przekraczać progu wentylacji, jest utrzymanie docelowej wartości HR w zakresie 60–80% zmierzonego podczas badania spiroergometrycznego maksymalnego HR. Z badań wynika, że ustalanie obciążenia podczas ćwiczeń na podstawie przewidywanego HR może skutkować przeszacowaniem intensywności zalecanego wysiłku u pacjentów z PNS. Dodatkowo autorzy zwracają uwagę, że wyniki uzyskane przy zastosowaniu metody zalecanej przez BACR nie dają tożsamyh rezultatów w badanej grupie. Zakres uzyskany z wyliczeń na podstawie 40–70% rezerwy tętna był istotnie wyższy w porównaniu z tymi wyliczonymi jako 60–80% maksymalnego HR. Maksymalny HR mierzony podczas testu wysiłkowego był o 12% niższy niż przewidywany maksymalny HR po wprowadzeniu poprawki związanej z przyjmowaniem beta-adrenolityków. Z innych badań wynika, że mimo iż wartości VO_{2peak} były o 10% niższe podczas ćwiczenia na rowerze niż na bieżni z powodu wykorzystywania mniejszej ilości masy mięśniowej, maksymalny HR nie różnił się między wersjami ćwiczeń u pacjentów z PNS. Wszyscy chorzy osiągnęli war-

tości równoważnika metabolicznego $> 1,0$, co potwierdza wykonywanie przez nich intensywnego wysiłku. Zgodnie z poprzednimi badaniami, użycie 80% przewidywanej na podstawie wieku wartości rezerwy tętna zamiast 80% przewidywanej na podstawie wieku maksymalnej wartości HR jako punktu odcięcia powoduje zakwalifikowanie większej liczby chorych jako osoby z nieadekwatną odpowiedzią chronotropową serca na wysiłek fizyczny. Są to również kryteria lepiej uwzględniające specyfikę pacjentów przyjmujących beta-adrenolityki. Ustalona ogólnie redukcja maksymalnego przewidywanego HR o 30 uderzeń/minutę u chorych przyjmujących beta-adrenolityki bez uwzględnienia typu leku lub dawki, wieku pacjenta oraz jego indywidualnej odpowiedzi na lek nie może skutecznie przewidywać działania zwalniającego pracę serca tych leków. Środki antyarytmiczne mogą również powodować spadek HR, ale skala tego efektu pozostaje nieznana. Mimo że beta-adrenolityki powodują obniżenie HR u pacjentów z PNS, nie zmniejszają one zdolności wysiłkowej ani korzyści, jakie odnoszą ci pacjenci z regularnych ćwiczeń. W rzeczywistości maksymalny HR może się zwiększać wraz z liczbą treningów, co może wymagać dostosowywania docelowego HR w miarę długości trenowania. Trening na poziomie nieprzewyż-

szającym progu wentylacji jest zalecany, lecz rekomendowanie ćwiczeń na górnym poziomie norm wytyczanych przez BACR może oznaczać zalecanie ćwiczeń na ciężkim, a nie umiarkowanym poziomie. Posługiwanie się 40–70% wartości przewidywanej rezerwy tętna może przedłużać osiągnięcie punktu kompensacji oddechowej, ponieważ HR na tym poziomie był tylko o 10 uderzeń/minutę wyższy od tego na progu wentylacji.

Poprzednie badania wykazały, że tradycyjne metody zalecania poziomu wysiłku powodują, że HR u pacjentów znajduje się powyżej progu wentylacji, co może pogarszać funkcję lewej komory. Autorzy podkreślają to, że z wielu badań wynika istnienie zróżnicowanej odpowiedzi pacjentów z PNS na wysiłek fizyczny. Według autorów przedstawiane przez nich badanie dowodzi, że posługiwanie się przewidywanym HR podczas zalecania poziomu intensywności ćwiczeń jest metodą niewiarygodną u osób z PNS, a wyniki uzyskane za pomocą metod zalecanych przez BACR są niespójne. Autorzy ostrzegają, że określanie ćwiczeń na podstawie rezerwy tętna może skutkować zalecaniem ciężkiego lub bardzo ciężkiego poziomu ćwiczeń. Autorzy rekomendują wykonanie testu spiroergometrycznego u chorych z PNS, by określić próg wentylacji, co pozwoli uzyskać pewność, że zaleca się ćwiczenia o umiarkowanym poziomie obciążenia.