

Przegląd Doniesień Naukowych

Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego



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

Nr 9, wrzesień 2010

Pacjent z krytyczną bezobjawową stenozą aortalną: czekać czy operować?

na www.ptkardio.pl od 2010-05-18

Źródło informacji:

Kang D, Park S, Rim JH i wsp. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010; 121: 1502–1509

Autor doniesienia:

Monika Przewłocka

Od lat dyskutuje się o optymalnym postępowaniu z chorymi z ciężką bezobjawową stenozą aortalną (AS, *aortic stenosis*). Trudno jest wychwycić właściwy dla wymiany zastawki moment, kiedy ryzyko związane z samym zabiegiem i z późnymi powikłaniami pooperacyjnymi jest mniejsze od ryzyka nagłego zgonu i zgonu z przyczyn sercowych u tych chorych.

Ryzyko nagłego zgonu w tej grupie chorych szacuje się na 1%/rok. W 2007 roku eksperci Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oszacowali, że średnia śmiertelność pacjentów poddanych izolowanej wymianie zastawki aortalnej (bez towarzyszącego pomostowania aortalno-wieńcowego czy innej operacji kardiochirurgicznej) wynosi 3–4%. Na tych danych oparto rekomendację z wytycznych ESC z 2007 roku, która nie zaleca wykonania wymiany zastawki u chorych bez objawów, z ciężką AS. Amerykańskie towarzystwa kardiologiczne (*American College of Cardiology* i *American Heart Association*) w 2006 roku zaleciły wymianę zastawki u chorych z bezobjawową AS tylko w przypadku, gdy jest to zwężenie krytyczne (pole zastawki $< 0,6 \text{ cm}^2$), a ryzyko operacyjne jest niskie, ale klasa tych zaleceń to jedynie IIb („można rozważyć”).

Uważa się, że rokowanie pacjentów z ciężką AS różni się bardzo, zależnie od stopnia zwężenia (im ciaśniejsze

zwężenie, tym gorsze rokowanie). Dlatego też chorzy bez objawów, ale z krytyczną AS są częściej kierowani do wymiany zastawki niż pacjenci bez objawów z ciężką AS, mimo braku dowodów potwierdzających słuszność takiego postępowania. Dodatkowymi argumentami za wczesnym kierowaniem tych osób na leczenie operacyjne są postęp, jaki osiągnięto w ciągu lat w budowie protez zastawkowych, i wzrost doświadczenia ośrodków wykonujących duże liczby zabiegów wymiany zastawki aortalnej, co przełożyło się na zmniejszenie umieralności chorych operowanych. Obecnie ryzyko bezpośrednio związane z zabiegiem wymiany zastawki wynosi około 1%, a umieralność chorych po zabiegu z powodu późnych powikłań to mniej niż 5% (w ośrodkach, które wykonują największą liczbę tego typu zabiegów).

Dotychczas nie przeprowadzono porównania losów pacjentów z krytyczną AS leczonych zachowawczo i poddanych operacji wymiany zastawki. Taką analizę i ocenę roli echokardiografii (ECHO) jako metody prognostycznej dla tych chorych przeprowadzili autorzy prezentowanego badania.

W omawianym badaniu obserwacyjnym (nierandomizowanym) autorzy przeanalizowali losy pacjentów z AS, u których wykonano ECHO w macierzystych szpitalach autorów badania (szpitale w Korei Południowej). W latach 1996–2006 pod opieką tych szpitali znalazło się 197 pacjentów bez objawów, z krytyczną AS, którzy byli potencjalnymi kandydatami do zabiegu wymiany zastawki.

Kryteria krytycznej AS w tym badaniu stanowiły: pole zastawki $\leq 0,75 \text{ cm}^2$ oraz maksymalna prędkość przepływu krwi przez zastawkę oceniana w badaniu ECHO $\geq 4,5 \text{ m/s}$ albo średni gradient przez zastawkę $\geq 50 \text{ mm Hg}$. Z badania wykluczono pacjentów z objawami (duszność, omdlenie, dusznica bolesna) oraz tych, u których frakcja

Rada redakcyjna:

Tomasz Pasierski — redaktor naczelny
Jarosław Drożdż
Marcin Grabowski

wyrzutowa lewej komory (LVEF) wynosiła poniżej 50%, chorych, u których współistniała umiarkowana lub duża niedomykalność aortalna, istotna dysfunkcja zastawki mitralnej, a także pacjentów w wieku powyżej 85. roku życia lub ze współistniejącymi ciężkimi schorzeniami. Ponieważ współistniejąca z AS choroba wieńcowa poważnie obciąża rokowanie, a jednocześnie wykonanie, poza wymianą zastawki, zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) istotnie zwiększa ryzyko zabiegu, do badania nie włączano pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie oraz osób, u których w ECHO stwierdzano odcińkowe zaburzenia kurczliwości mięśnia lewej komory. Ostatecznie jednak do badania zakwalifikowano 6 pacjentów, u których w przedoperacyjnym badaniu koronograficznym stwierdzono istotne zwężenia w naczyniach wieńcowych.

O rodzaju strategii (operacja v. leczenie zachowawcze) decydował lekarz prowadzący. Przedstawiał on pacjentowi z krytyczną bezobjawową AS korzyści i ryzyko związane z każdym z tych dwóch sposobów postępowania. Przy podejmowaniu decyzji najważniejszy był wybór pacjenta.

Dla 95 chorych wybrano postępowanie zachowawcze, a dla 102 operację, którą przeprowadzono w ciągu do 3 miesięcy od wykonania ECHO.

Pacjenci z grupy pierwotnie leczonej zachowawczo byli odpowiednio edukowani, aby jak najwcześniej zgłosili wystąpienie objawów związanych z AS. Nie byli oni poddani farmakoterapii (gdyż, z wyjątkiem leczenia hipotensyjnego, w przypadku pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, brak farmakologicznej metody leczenia AS). Chorzy z grupy pierwotnie nieleczonej operacyjnie byli kwalifikowani do leczenia operacyjnego natychmiast po wystąpieniu objawów.

Badanie echokardiograficzne wykonywano przy przyjęciu do szpitala i raz w roku w czasie okresu obserwacyjnego. Na podstawie wyników ECHO AS dzielono na stenozę w przebiegu choroby reumatycznej, degeneracji zastawki związanej z wiekiem i stenozę zastawki dwupłatkowej. Kalcyfikację zastawki dzielono na łagodną, umiarkowaną i ciężką, zależnie od liczby zwapnień i obszaru zastawki, który uległ zmianom (1 płatek-wszystkie płatki). W ocenie pooperacyjnej monitorowano zmiany masy lewej komory i LVEF (za pooperacyjną dysfunkcję lewej komory uważano sytuację, w której LVEF po operacji była niższa od 40%).

W grupie osób poddanych wczesnej wymianie zastawki protezę mechaniczną wszczepiono 57 chorym, a biologiczną 45 pacjentom. U 6 chorych wykonano jednocześnie zabieg CABG.

W grupie chorych początkowo zakwalifikowanych do leczenia zachowawczego ostatecznie w okresie obserwacyjnym wykonano 1 operację metodą Rossa, 33 wszczepienia zastawki mechanicznej i 12 wszczepień zastawki biologicznej, u 3 osób konieczne było jednocześnie wykonanie CABG.

Wszyscy pacjenci byli regularnie kontrolowani przez lekarza prowadzącego w odstępach 3–6-miesięcznych (szczególną uwagę zwracano na pojawienie się objawów AS). Okres obserwacyjny trwał do czerwca 2009 roku. Śmiertelność pooperacyjna była definiowana jako zgon w czasie do 30 dni od zabiegu. Zgony dzielono na sercowe i niesercowe.

Za główny punkt końcowy uznano złożony punkt, na który składały się: śmiertelność pooperacyjna i zgony sercowe w okresie obserwacyjnym.

W ocenianej grupie 197 osób było 99 mężczyzn i 98 kobiet w wieku 63 ± 12 lat. Przyczyną stenozy w 39% przypadków były zmiany degeneracyjne związane z wiekiem, w 49% zastawka dwupłatkowa i w 12% choroba reumatyczna.

W grupie chorych poddanych wczesnej wymianie zastawki nie zanotowano zgonów pooperacyjnych. Okres obserwacyjny wyniósł średnio 1265 dni w grupie poddanej wczesnej operacji i 1769 dni w grupie pierwotnie zakwalifikowanej do leczenia zachowawczego.

W grupie wcześniej leczonej operacyjnie nie stwierdzono zgonów sercowych, były 3 zgony niesercowe, a w grupie „pierwotnie zachowawczej” było 18 zgonów sercowych i 10 niesercowych. Oszacowane przeżycie 6-letnie wyniosło w grupie wcześniej operowanej $98 \pm 1\%$, a współczynnik przeżycia bez zgonów sercowych wyniósł 100%. W grupie „pierwotnie zachowawczej” wskaźniki te wynosiły odpowiednio: $68 \pm 6\%$ i $76 \pm 5\%$ ($p < 0,001$).

Zgony sercowe były spowodowane: niewydolnością serca (7 osób), zapaleniem wsierdza (2), nagłym zgonem sercowym (9). Spośród 9 osób z grupy nagłego zgonu sercowego u 7 nie występowały objawy w czasie ostatniej wizyty kontrolnej poprzedzającej zgon. Oszacowany wskaźnik 6-letni nagłego zgonu sercowego niepoprzedzonego objawami wyniósł $10 \pm 4\%$. Pozostałe 2 przypadki nagłego zgonu sercowego były poprzedzone wystąpieniem objawów pod postacią duszności wysiłkowej; 1 chory zmarł, oczekując na zabieg wymiany zastawki, 1 pacjent nie wyraził zgody na proponowany zabieg. Wszyscy chorzy, którzy zmarli z powodu niewydolności serca (7 osób), byli bezobjawowi w czasie ostatniej wizyty kontrolnej i zostali przywiezieni do szpitala przez pogotowie ratunkowe z powodu nagłej duszności i obrzęku płuc. Ich średni EuroSCORE wzrósł z 4 przy włączeniu do badania do 11, ich średni wiek wynosił 77 lat ($82\text{--}73$ lat). Pacjentom tym zaproponowano leczenie operacyjne, lecz oni odmówili z powodu wysokiego ryzyka związanego z zabiegiem oraz zaawansowanego wieku.

Śmiertelność ogólna w grupie wcześniej operowanej była istotnie niższa niż w grupie „pierwotnie zachowawczej” (HR 0,135; 95% CI 0,030–0,597; $p = 0,008$). Podobnie wyższa była 6-letnia przeżywalność tej grupy oraz niższy wskaźnik umieralności z przyczyn sercowych (odpowiednio $96 \pm 2\%$ i 100% v. $65 \pm 7\%$ i $74 \pm 7\%$). Żaden chory z grupy wcześniej operowanej nie wymagał reoperacji. Spośród grupy pierwotnie leczonej zachowawczo 46 osób poddano operacji w okresie obserwacyjnym. Częstość występowania dysfunkcji lewej komory po zabiegu wymiany zastawki była wyższa w grupie później operowanych (pierwotnie leczonych zachowawczo).

Czynnikami złego rokowania osoby z krytyczną bezobjawową AS okazały się: starszy wiek, płeć męska, wysoki EuroSCORE, wysoki stopień kalcyfikacji zastawki i maksymalna prędkość przepływu krwi przez zastawkę > 5 m/s.

Prezentowana praca dowodzi, że strategia wczesnej wymiany krytycznie zwężonej zastawki aortalnej u osób bez

objawów jest korzystniejsza, ponieważ wydłuża życie tych chorych wskutek zmniejszenia częstości występowania nagłego zgonu sercowego i obniżenia umieralności z przyczyn sercowych w porównaniu z osobami leczonymi zachowawczo. Dlatego wydaje się, że chorym bez objawów, z krytyczną AS i niskim ryzykiem zabiegu należy proponować wczesną wymianę zastawki w ośrodku mającym duże doświadczenie w wykonywaniu tego typu operacji.

Echokardiografia jest przydatną metodą pozwalającą wyodrębnić chorych bez objawów z ciężką AS, obar-

czonych wysokim ryzykiem zgonu. Czynnikiem ryzyka jest maksymalna prędkość przepływu krwi przez zastawkę powyżej 5 m/s (natomiast takie wskaźniki jak pole zastawki $< 0,6 \text{ cm}^2$, średni gradient przezzastawkowy $> 60 \text{ mm Hg}$ i szybkość progresji stenozы w prezentowanym badaniu nie wiązały się z wyższym ryzykiem zgonu).

Innymi wskaźnikami złego rokowania chorych z krytyczną bezobjawową AS są zaawansowany wiek, płeć męska i wysoki EuroSCORE.

Stężenie D-dimeru może ułatwić przewidywanie epizodów zakrzepowo-zatorowych i sercowo-naczyniowych u pacjentów z migotaniem przedsionków w czasie podwójnej terapii przeciwzakrzepowej

na www.ptkardio.pl od 2010-05-20

Źródło informacji:

Sadanaga T, Sadanaga M, Ogawa S. Evidence that D-dimer levels predict subsequent thromboembolic and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2225–2231

Autor doniesienia:

Łukasz Januszkiewicz

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) wiąże się z występowaniem zaburzeń w układzie krzepnięcia i zwiększonym ryzykiem epizodów zakrzepowo-zatorowych. Mimo udowodnionej skuteczności doustnej terapii przeciwzakrzepowej (OAT, *oral anticoagulant therapy*) w obniżaniu częstości występowania tych zdarzeń, poziom aktywacji markerów krzepnięcia jest wciąż podwyższony, nawet podczas OAT w pewnej grupie pacjentów. D-dimer powstaje podczas rozpadu fibryny i odzwierciedla aktywację krzepnięcia i fibrynolizy. Dzięki temu jego oznaczenie może być przydatne *in vivo* jako wykładnik tych procesów, a *in vitro* jako marker czasu protrombinowego — międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (PT-INR). Celem opisywanego badania była ocena przydatności podwyższonego stężenia D-dimeru w przewidywaniu późniejszych epizodów zakrzepowo-zatorowych i sercowo-naczyniowych u pacjentów z AF podczas OAT.

Opisywane badanie miało charakter jednoośrodkowy, prospektywny i obserwacyjny. Do badania włączono ostatecznie 269 pacjentów leczonych warfaryną z powodu AF, hospitalizowanych między styczniem 2006 a kwietniem 2007 roku. Grupę mężczyzn stanowiło 152 (57%) chorych; 109 (41%) miało przewlekłe AF (zdefiniowane jako AF trwające dłużej niż podczas 2 systematycznych wizyt w gabinecie lekarskim); 160 miało napadowe lub przetrwałe AF. Chorych obserwowano do grudnia 2008 roku. Do pomiaru ilościowego stężenia D-dimeru wykorzystano udoskonalony fotometryczny lateksowy test immunoenzymatyczny (LPIA, Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Tokyo, Japan). Próg wykrywalności znajdował

się na poziomie $0,3 \mu\text{g/ml}$. Stężenie D-dimeru było oznaczane podczas włączenia do badania oraz powtarzane 2- lub 3-krotnie podczas hospitalizacji u części pacjentów. Wskaźnik PT-INR mierzono co 1–2 miesiące, a jego docelowa wartość wynosiła 1,5–3,0.

Punktami końcowymi badania były: epizody zakrzepowo-zatorowe (udar niedokrwieny, przejściowy atak niedokrwieny — TIA, zakrzepica obwodowa) i złożone epizody sercowo-naczyniowe obejmujące: epizody zakrzepowo-zatorowe, krwotok mózgowy, zawał serca (MI, *myocardial infarction*), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Poważne krwawienia zdefiniowano jako: krwawienie z przewodu pokarmowego wymagające przetoczenia krwi oraz krwotok wewnętrzny, włączając krwotok mózgowy i krwiak podtwardówkowy.

U 44 chorych (16%) stwierdzono nadciśnienie tętnicze, u 37 (14%) — chorobę wieńcową, u 32 (12%) — wadę zastawkową, u 17 (6,3%) — kardiomiopatię przerostową, a 10 (3,7%) — kardiomiopatię rozstrzeniową. Średni wiek pacjentów wyniósł 74 ± 9 lat; 47% miało ≥ 75 lat; u 23% zanotowano cukrzycę typu 2; u 12% — udar w wywiadzie. W chwili włączenia średni INR wyniósł $1,93 \pm 0,53$ (1,2–6,9, mediana 1,82). U 32 chorych (12%) uzyskano mniej optymalny INR ($< 1,5$), a u 7 (2,6%) za wysoki ($> 3,0$); terapeutyczny INR udało się utrzymać u 230 (86%) pacjentów. Analiza regresji liniowej nie wykazała istotnego związku między stężeniem D-dimeru a INR ($p = 0,17$, $\rho = 0,084$ w korelacji rang Spearmana), podobnie jak w poprzednich badaniach. W chwili zakończenia *follow-up* INR wyniósł $1,94 \pm 0,60$ (1,0–7,0, mediana 1,86), a terapeutyczny INR uzyskano u 82% chorych. U 105 osób wykonano dodatkowe pomiary D-dimeru i INR w celu sprawdzenia ich powtarzalności. Zaobserwowano istotną korelację między dwoma pomiarami D-dimerów ($p < 0,01$, $\rho = 0,86$).

W czasie *follow-up* trwającego 756 ± 221 dni (1–1091, mediana 740) 4 pacjentów przestało przyjmować warfarynę, z 6 utracono kontakt po roku. Tych 10 chorych zostało włączonych także do ostatecznej analizy. Wystąpiło 10 epizodów zakrzepowo-zatorowych (1,8%/rok): 8 udarów, 1 TIA, 1 epizod zatorowości obwodowej oraz 27 zdarzeń sercowo-naczyniowych (4,8%/rok): 10 zato-

rowości, 9 zgonów z powodu niewydolności serca, 3 nagłe zgony, 2 MI i 3 krwawienia mózgowe. Wystąpiło 9 (1,6%/rok) poważnych krwawień: 3 krwotoki mózgowe, 1 krwiak podtwardówkowy i 5 krwawień z przewodu pokarmowego wymagających transfuzji.

W tym badaniu górny kwartył stężenia D-dimeru wyniósł 0,48 $\mu\text{g/ml}$. Optymalny punkt odcięcia wyznaczono jako wartość około 0,5 $\mu\text{g/ml}$ do wykrywania epizodów sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych. W poprzednich badaniach punkt odcięcia dla wykluczenia zatorowości płucnej i dyssekcji aorty najczęściej znajdował się w przedziale 0,5–1,0 $\mu\text{g/ml}$. Chorzy z wysokim stężeniem D-dimeru istotnie statystycznie częściej mieli zastoinową niewydolność serca, udar w wywiadzie i częściej w tej grupie występowała pacjenci ≥ 75 . roku życia. Analiza jednoczynnikowa pokazała, że zastoinowa niewydolność serca, wiek ≥ 75 lat oraz udar w wywiadzie były istotnymi wskaźnikami wysokiego stężenia D-dimeru. Analiza wieloczynnikowa obejmująca te 3 parametry i wartość INR pokazała, że parametry te były niezależnymi czynnikami wystąpienia wysokiego stężenia D-dimeru.

Za pomocą analizy Kaplana-Meiera autorzy udowodnili, że podwyższone stężenie D-dimeru jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia późniejszych epizodów zakrzepowo-zatorowych. W odniesieniu do wartości INR 5 z 8 zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wystąpiło, gdy INR był $< 1,5$, a tylko 1 taki epizod wystąpił u pacjenta z PT-INR $> 2,0$. Analiza jednoczynnikowa pokazała, że wysokie stężenia D-dimeru (także po dopasowaniu podstawowych wartości INR: $p < 0,01$, HR: 15,8, 95% CI: 3,33–75,5), zastoinowa niewydolność serca i udar w wywiadzie zwiększają ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych.

W grupie pacjentów ze stężeniem D-dimeru $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$ zaobserwowano 18 złożonych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w porównaniu z 9, które wystąpiły w grupie chorych z niskim stężeniem D-dimeru. Krzywa Kaplana-Meiera pokazała, że wysokie stężenie D-dimeru jest niezależnym czynnikiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych. Wysokie stężenie D-dimeru, zastoinowa niewydolność serca, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca i udar w wywiadzie istotnie zwiększają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wysokie stężenie D-dimeru było także istotnym czynnikiem po dopasowaniu PT-INR ($p < 0,01$; HR: 7,64; 95% CI: 3,42–17,1). Cztery z 9 (44%) istotnych krwawień zaobserwowano w grupie osób z PT-INR $> 3,0$,

jednak 3 (33%) wystąpiły u chorych z PT-INR $< 2,0$. Ośiem z 9 krwawień wystąpiło w grupie z podwyższonym stężeniem D-dimeru. Analiza Coxa pokazała, że stężenie D-dimeru znacząco koreluje z powikłaniami krwotocznymi ($p < 0,01$; HR: 29,3; 95% CI: 3,65–235) po dopasowaniu PT-INR. Mimo że niewydolność serca i udar w wywiadzie częściej występowały w grupie z przewlekłym AF niż w grupie z napadowym AF, obie grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem stężenia D-dimeru.

W dyskusji autorzy podkreślają, że stężenie D-dimeru jest podwyższone u chorych z AF i spada po włączeniu do terapii warfaryny. Jednak u części chorych stężenie tego markera jest nadal podwyższone mimo stosowanego leczenia przeciwzakrzepowego. Autorzy odkryli, że ci pacjenci to chorzy z grupy wysokiego ryzyka, u których można się spodziewać w przyszłości epizodów zakrzepowo-zatorowych i sercowo-naczyniowych. Poprzednie badania sugerowały, że łagodnie podwyższone stężenie D-dimeru może odzwierciedlać wzrost koagulacji i tworzenia się skrzepów, a to z kolei może się wiązać z występowaniem epizodów sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych. Wyniki opisywanego badania są zgodne z poprzednimi. Co ciekawe, w tym badaniu wykazano również, że podwyższone stężenia D-dimeru może przewidywać przyszłe powikłania krwotoczne. Przyczyny tego zjawiska nie są znane, lecz rozważa się aktywację fibrynolizy (której markerem jest D-dimer), mogące predysponować do krwawień.

W ograniczeniach badania autorzy wymieniają jego jednośrodkowy charakter docelowy PT-INR niższy od wytycznych krajów zachodnich (2,0–3,0). Ponadto sugerują, że mogą występować pewne różnice w odpowiedzi na terapię przeciwzakrzepową między Japończykami a osobami rasy białej. Uważa się, że stężenie D-dimeru może być podwyższone w chwili wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych i sercowo-naczyniowych, lecz w tym badaniu oznaczano go głównie przy przyjęciu. Dalsze, wielośrodkowe, obejmujące duże grupy pacjentów, badania są niezbędne do potwierdzenia wyników tego badania.

Podsumowując, podwyższone stężenie D-dimeru, mimo odpowiedniej terapii przeciwzakrzepowej, może przewidywać przyszłe zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i sercowo-naczyniowe u pacjentów z AF. Dalsze badania są niezbędne do sprawdzenia, czy intensywniejsze leczenie przeciwzakrzepowe w zależności od stężenia D-dimerów pomoże zmniejszyć liczbę tych epizodów.

Znaczenie czasu oczekiwania na PCI u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia ST: analiza badania ACUTY

na www.ptkardio.pl od 2010-05-20

Źródło informacji:

Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA i wsp. *Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) Trial. J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1416–1424

Autor doniesienia:

Aleksandra Cegiel

Uważa się, że wczesne postępowanie inwazyjne prowadzi do polepszenia efektów klinicznych u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) umiarkowanego lub wysokiego ryzyka. Randomizowane badania kliniczne pokazały, że korzyści

z takiego postępowania pojawiają się wcześniej, utrzymują się w długoterminowej obserwacji i są szczególnie widoczne u pacjentów z wysokim ryzykiem. Te obserwacje doprowadziły do wdrożenia wczesnego postępowania inwazyjnego u wielu pacjentów z NSTEMI-ACS podczas angiografii, w ciągu 48 do 72 h od przyjęcia do szpitala.

Mimo to nie ma danych dotyczących tego, kiedy dokładnie powinny się odbyć koronarografia i rewaskularyzacja u pacjentów z NSTEMI-ACS. Szybko przeprowadzone zabiegi mogłyby przyspieszyć ostateczne zaopatrzenie chorego, zmniejszyć zapotrzebowanie na przedłużoną terapię przeciwzakrzepową i ryzyko potencjalnych powikłań, np. krwawień, a także skrócić czas hospitalizacji. W jednym z badań wykazano znacząco niższą śmiertelność i występowanie zawału serca (MI) u pacjentów, którzy zostali poddani angiografii przed upływem 6 h od przyjęcia do szpitala w stosunku do pacjentów, którzy czekali na zabieg kilka dni (badanie ISAR-COOL). W innym, szerszym badaniu, nie odnotowano większych korzyści wczesnej interwencji z powodu NSTEMI-ACS, z wyjątkiem tych przeprowadzonych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (badanie TIMACS). W innych badaniach obserwowano mniej powikłań, jeśli rewaskularyzacja z PCI została przeprowadzona kilka dni po ustabilizowaniu pacjenta. Ze względu na to, że czas wdrożenia procedur inwazyjnych jest potencjalnie istotny, niezbędne są dalsze analizy, które pozwolą ustalić związek między obrazem klinicznym i czasem do wykonania rewaskularyzacji u pacjentów z NSTEMI-ACS.

Celem autorów było oszacowanie najodpowiedniejszego momentu dla przeprowadzenia rewaskularyzacji i PCI u pacjentów z NSTEMI-ACS na podstawie danych uzyskanych z prospektywnego, kontrolowanego badania ACUITY (*Acute Catherization and Urgent Intervention Triage strategy*).

Badanie ACUITY było otwartą, wieloośrodkową randomizowaną próbą, w której pacjenci z NSTEMI-ACS poddani wczesnej interwencji zostali przydzieleni losowo do jednej z trzech grup z określoną strategią leczenia przeciwzakrzepowego: 1) heparyna niefrakcjonowana lub drobnocząsteczkowa + inhibitor glikoproteiny IIb/IIIa; 2) bivalirudyna + + inhibitor glikoproteiny IIb/IIIa; 3) bivalirudyna. Do badania włączono pacjentów po 18. roku życia, z objawami NSTEMI-ACS w ciągu poprzedzających 24 h, jeśli prezentowali przynajmniej 1 z czynników w skali ryzyka związanego z niestabilną chorobą wieńcową (*TIMI Risk Score for Unstable Angina — TIMI Risk Score*).

Pacjenci zakwalifikowani do grupy przyjmującej inhibitor glikoproteiny IIb/IIIa zostali ponownie losowo przydzieleni do grup, w której przyjmowano lek natychmiast po randomizacji lub tylko w czasie PCI. Koronarografię wykonano w ciągu 72 h od przyjęcia u wszystkich pacjentów. W badaniu ACUITY wzięło udział łącznie 13 819 osób, z czego w przytaczanej analizie uwzględniono dane pochodzące od 7749 pacjentów, u których znany był dokładny czas przeprowadzenia procedury.

Zdefiniowano następujące 3 główne punkty końcowe analizy: 1) złożone niedokrwienie (zgon niezależnie od przyczyny, zawał serca, nieplanowana ponowna rewaskularyzacja z powodu niedokrwienia); 2) poważne krwawienie (niezwiązane z CABG); 3) niekorzystne zdarzenia kliniczne netto (złożone niedokrwienie lub poważne krwawienie).

Pacjentów podzielono na 3 porównywalne liczebnie grupy ze względu na czas, jaki upłynął od przyjęcia do szpitala do rewaskularyzacji: < 8 h, 8–24 h, ≥ 24 h. Ze względu na

wynik w skali *TIMI Risk Score* wyróżniono również 3 grupy: 0–2 pkt — grupa niskiego ryzyka, 3–4 pkt — umiarkowanego ryzyka, 5–7 pkt — wysokiego ryzyka.

Mediana czasu, jaki upłynął do wykonania PCI w grupie wszystkich pacjentów, wynosiła 19,5 h. Dla grup < 8 h, 8–24 h i ≥ 24 h mediana wynosiła odpowiednio 3,5 h, 18,1 h i 39,2 h. Pacjenci u których wykonano PCI po upływie 24 h, częściej mieli podwyższone stężenie troponin sercowych, wysokie ryzyko w skali *TIMI Risk Score* (5–7 pkt), zwężenie w pniu lewej tętnicy wieńcowej odpowiedzialne za zawał, w skali *TIMI* wyjściowy 3. stopień oceny przepływu, w przeszłości cukrzycę, zawał serca, zmiany w pniu lewej tętnicy wieńcowej, CABG, częściej stosowali leki przeciwzakrzepowe i pochodne tienopidynyryny. Ta grupa charakteryzowała się również rzadszym przyjmowaniem kwasu acetylosalicylowego i beta-adrenolityków po wypisaniu ze szpitala w porównaniu z grupami, które wcześniej poddano PCI. Pomiedzy trzema grupami nie zaobserwowano różnic w skuteczności PCI i końcowym przepływie w skali *TIMI*.

Trzydziestodniowy *follow-up* był dostępny dla 7627 (98%) pacjentów. Pomiedzy osobami, które poddano PCI przed upływem 8 h, a chorymi, których czas od przyjęcia do szpitala do wykonania procedury wynosił 8–24 h, nie zaobserwowano istotnych różnic we wskaźniku śmiertelności, złożonych punktach końcowych czy występowaniu zawału serca. Z kolei u pacjentów, u których PCI przeprowadzono ≥ 24 h od przyjęcia, wskaźnik śmiertelności był wyższy, częściej doznawali oni zawału serca, częściej występowały u nich złożone niedokrwienia, niekorzystne zdarzenia kliniczne. W rocznym *follow-up* utrzymały się większa częstość zawału serca i wyższa śmiertelność.

Wskaźnik poważnych krwawień niezwiązanych z CABG był najniższy w grupie pacjentów poddanych PCI w ciągu 8–24 h po przyjęciu, ale różnice między tą grupą a pozostałymi nie były istotne statystycznie. Nie odnotowano również różnic w końcowym przepływie w skali *TIMI* w zależności od czasu wykonania procedury. Zaobserwowano jednak rzadszą konieczność przeprowadzania nieplanowanej rewaskularyzacji u pacjentów z PCI wykonanym ≥ 24 h. Zjawisko to było niezależne od liczby zmienionych chorobowo naczyń.

Dla każdej z trzech grup, charakteryzowanych przez czas do wykonania PCI, nie było istotnych statystycznie różnic w 30-dniowej śmiertelności, zawał serca, nieplanowanej rewaskularyzacji lub złożonych niedokrwieniach dla żadnej z trzech randomizowanych grup stosujących różne leczenie przeciwzakrzepowe ($p > 0,05$ dla każdego z przedziałów). Jednak wskaźnik poważnych krwawień, niespowodowanych CABG, był niższy u pacjentów stosujących bivalirudynę w porównaniu z grupą pacjentów leczonych inhibitorem glikoproteiny IIb/IIIa, niezależnie od czasu do wykonania PCI.

Opóźnienie PCI do ≥ 24 h od wystąpienia objawów klinicznych było związane ze znaczącym wzrostem 30-dniowej śmiertelności lub zawału serca zarówno w grupie o umiarkowanym, jak i wysokim ryzyku w skali *TIMI Risk Score*. U pacjentów z wysokim ryzykiem, u których PCI wykonano po ≥ 24 h, odnotowano blisko 2-krotny wzrost 30-dniowej śmiertelności w porównaniu z grupami, u których wcześniej wdrożono procedurę. Związek między opóźnieniem PCI do ≥ 24 h i ryzykiem zgonu pacjenta w rocznym *follow-up* utrzymał się na podobnym poziomie, niezależnie od wyjściowego ryzyka *TIMI*, chociaż największe różnice obserwowano u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

Sformułowano następujące główne wnioski: opóźnienie PCI do ponad 24 h od wystąpienia objawów klinicznych było silnym i niezależnym czynnikiem prognozującym zgon pacjenta, wystąpienie złożonych punktów końcowych lub zawału serca po upływie 30 dni i roku. Ponadto ryzyko odwlekania PCI było największe w grupie wysokiego ryzyka i nie zależało od stosowanego schematu leczenia przeciwzakrzepowego. Autorzy analizy podkreślili również, że korzyści z monoterapii z użyciem biwalirudyny w obniżaniu częstości występowania powikłań krwotocznych, w porównaniu z terapią z zastosowaniem inhibitora glikoproteiny IIb/IIIa zapewniającego podobne zahamowanie incydentów krwotocznych, nie są zależne od czasu, jaki upłynął do wykonania PCI.

Podobne wnioski sformułowano już na podstawie mniejszych badań. W badaniu ISAR-COOL zaobserwowano znacząco niższe ryzyko zgonu lub zawału serca u pacjentów poddanych PCI w ciągu mniej niż 6 h od przyjęcia do szpitala (mediana 2,4 h) w porównaniu z pacjentami, u których zabieg wykonano w ciągu 3–5 dni (odpowiednio 5,9% i 11,6%; $p = 0,04$). Z kolei w badaniu TIMACS wcześnie angiografia nie wpływała na lepsze wyniki z wyjątkiem pacjentów z wysokim ryzykiem. Wskaźnik 30-dniowej śmiertelności w badaniu ACUITY u osób poddanych PCI w czasie krótszym niż 8 h wynosił 5,6%, co znajduje odbicie we wcześniejszym badaniu ISAR-COOL (5,9%).

Analiza SYNERGY potwierdza niższą śmiertelność i częstość występowania zawału serca u pacjentów poddanych PCI w czasie krótszym niż 6 h.

Ponadto przedłużona terapia przeciwzakrzepowa teoretycznie mogłaby być korzystna w zmniejszeniu częstości powikłań zakrzepowych. W zbiorczej analizie występowanie zakrzepów wiązało się z większym wskaźnikiem nagłego zamknięcia naczyń, zawału serca i ponownej rewaskularyzacji podczas pobytu w szpitalu. Mimo to, w przytaczanym badaniu ACUITY częstość występowania zawału serca i wskaźnik śmiertelności były niższe u pacjentów, u których wdrożono wcześniejsze postępowanie inwazyjne, choć wskaźnik ponownej rewaskularyzacji był w tej grupie wyższy (podobnie jak w badaniu PURSUIT). Przyczyna tego nie jest znana, ale autorzy stworzyli hipotezę, że mogło się to wiązać z bardziej rozległymi i/lub cięższymi uszkodzeniami naczyń u pacjentów wymagających wczesnej interwencji lub uogólnionym stanem zapalnym u osób z NSTEMI-ACS wymagających wcześniejszego PCI.

Podsumowując, autorzy zwrócili dodatkowo uwagę na potrzebę przeanalizowania obecnej strategii postępowania inwazyjnego pod względem ekonomicznym, ponieważ wcześniejsze postępowanie powoduje znaczący spadek śmiertelności, epizodów niedokrwiennych, a także skraca czas pobytu chorego w szpitalu.

Nieinwazyjna wentylacja u chorych z ostrym kardiogenym obrzękiem płuc. Czy jest korzystna?

na www.ptkardio.pl od 2010-05-26

Źródło informacji:

Weng L, Zhao Y, Liu Q i wsp. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2010; 152: 590–600

Autor doniesienia:

Monika Przewłocka

Ostry kardiogeny obrzęk płuc (ACPE, *acute cardiogenic pulmonary edema*) jest powodem 6,5 mln hospitalizacji rocznie. Śmiertelność wewnątrzszpitalna tych chorych jest wysoka: 10–20% (zwłaszcza gdy obrzęk jest spowodowany przez ostry zawał serca). Wentylacja nieinwazyjna (NIV, *noninvasive ventilation*) to wspomaganie wentylacji własnej bez intubacji dotchawiczej przy użyciu uszczelnionej maski twarzowej. Stosuje się wentylację ze stałym dodatkowym ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airway pressure*) lub wentylację dwufazowym ciśnieniem dodatkowym (BIPAP, *bilevel positive pressure ventilation*), co pomaga zmniejszyć hipoksję i wysiłek oddechowy u chorych z obturacją oskrzeli. Duże badanie 3CPO nie wykazało jednak, aby zastosowanie NIV zmniejszało umieralność chorych i konieczność intubacji.

Autorzy prezentowanej pracy dokonali ponownego przeglądu badań dotyczących NIV u chorych z ACPE; część z tych badań nie była uwzględniona we wcześniejszej metaanalizie. Autorzy przeszukali bazy danych od 1966 do

końca 2009 roku. Przeanalizowano te z badań, które były badaniami randomizowanymi i zajmowały się oceną umieralności wewnątrzszpitalnej z dowolnej przyczyny, oceną konieczności intubacji chorych i występowaniem zawału serca rozpoznawanego dopiero po przyjęciu do szpitala. Grupę badaną stanowili pacjenci po 18. roku życia z ACPE, u których stosowano NIV. Ostatecznie metaanalizie poddano dane z 31 badań obejmujących 2887 osób. Wiek chorych wynosił 51–92 lat, 49,6% grupy badanej stanowiły kobiety. W 10 badaniach porównywano CPAP ze standardowym leczeniem, w 5 — BIPAP ze standardowym leczeniem, a w 3 — CPAP, BIPAP i leczenie standardowe. W przypadku użycia CPAP ciśnienie wynosiło 25–20 cm H₂O. W przypadku BIPAP ciśnienie w czasie wdechu wynosiło 8–20 cm H₂O, a w wydechu 3–10 cm H₂O.

Przeanalizowanie danych badań porównujących NIV z użyciem CPAP z terapią standardową wykazało, że zastosowanie CPAP zmniejszyło wewnątrzszpitalną umieralność (RR 0,64; 95% CI 0,44–0,92) oraz konieczność intubacji (RR 0,44; 95% CI 0,32–0,60), ale nie wpłynęło na występowanie zawału serca (RR 1,07; 95% CI 0,84–1,37).

Przeanalizowanie danych badań porównujących NIV z użyciem BIPAP z terapią standardową wykazało, że użycie BIPAP nie wpłynęło na zmniejszenie wewnątrzszpitalnej umieralności (RR 0,82; 95% CI 0,58–1,15) ani na występowanie zawału serca (RR 1,09; 95% CI 0,87–1,37), ale zmniejszyło konieczność intubacji (RR 0,54; 95% CI 0,33–0,86).

Na podstawie analizy danych badań porównujących 3 strategie postępowania: NIV z użyciem CPAP, NIV

z zastosowaniem BIPAP i leczenie standardowe okazało się, że obie metody NIV wiązały się z podobną umieralnością wewnątrzszpitalną chorych, koniecznością intubacji oraz częstością występowania zawału serca.

Zastosowanie NIV z użyciem CPAP wiązało się ze zmniejszeniem umieralności wewnątrzszpitalnej podgrupy chorych z ostrym obrzękiem płuc wywołanym zawałem serca lub niedokrwieniem mięśnia sercowego.

Ponadto okazało się, że tylko wyniki badania 3CPO były niespójne z pozostałymi. Jest to jednak największe (liczba chorych) i najnowsze (z użyciem najnowszej aparatury do NIV) spośród dostępnych badań na temat skuteczności NIV u chorych z ostrym obrzękiem płuc. Badanie to wykazało, że NIV nie jest lepszą metodą leczenia pacjentów z ACPE niż terapia standardowa. Jednak różniło się ono od pozostałych: wykluczono z niego najcięższych chorych, którzy mogliby najbardziej skorzystać z NIV

(umieralność i konieczność intubacji były w badaniu 3CPO znacznie niższe niż w pozostałych badaniach). Tylko 20% osób z badania 3CPO miało obrzęk płuc w przebiegu zawału serca lub niedokrwienia mięśnia sercowego. Badanie to różniło się od innych także pod względem metodyki — losowo przydzielony sposób leczenia prowadzono przez pierwsze 2 godziny, następnie sposób terapii zależał od decyzji lekarza prowadzącego, czego konsekwencją był fakt, że 80,6% chorych, którzy początkowo zostali zakwalifikowani do terapii standardowej, po 2 godzinach zostało poddanych leczeniu przy użyciu NIV. Ponadto także standardowe leczenie obrzęku płuc poprawiło się z upływem czasu (czyli w trakcie trwania badania 3CPO było zapewne lepsze niż podczas poprzednich, wcześniej przeprowadzonych badań), dlatego potencjalne korzyści z NIV w porównaniu z leczeniem standardowym mogły ulec zmniejszeniu.

Skuteczność różnych strategii przesiewowych w wykrywaniu i leczeniu osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym — wyniki modelu opartego na danych prospektywnych

na www.ptkardio.pl od 2010-05-26

Źródło informacji:

Chamnan P, Simmons R, Khaw KT i wsp. *Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. BMJ 2010; 340: c1693*

Autor doniesienia:

Jan Ciszewski

Departament Zdrowia Wielkiej Brytanii wprowadził narodowy program, który ma na celu wczesne zidentyfikowanie osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i wdrożenie u nich postępowania prewencyjnego. Programem objęto wszystkich zdrowych obywateli Wielkiej Brytanii w wieku 40–74 lat. Proponuje się im bezpłatne badania i wylicza ryzyko sercowo-naczyniowe (*Framingham risk score*). Osobom z ryzykiem w skali Framingham $\geq 0,20$ przedstawia się różne, dostosowane do wyników badań, strategie prewencyjne (zaprzestanie palenia tytoniu, obniżenie masy ciała, leki hipotensyjne, statyny, ćwiczenia fizyczne). Przewidywane korzyści z wdrożenia programu obejmują m.in. zapobieżenie 9500 zawałom przy kosztach 250 milionów funtów w skali całej Wielkiej Brytanii w ciągu roku.

Autorzy opisywanej pracy porównywali skuteczność różnych strategii przesiewowych ryzyka sercowo-naczyniowego. Oprócz prezentowanej powyżej strategii proponowanej przez rząd brytyjski analizie poddano m.in. metody złożone (oparte na tzw. prescreeningu), w których początkowo oblicza się ryzyko za pomocą prostszych skal analizujących łatwiej osiągalne dane (wywiad rodzinny, wywiad chorobowy, podstawowe dane personalne i antropometryczne, pomiar ciśnienia tętniczego).

W przeciwieństwie do analiz projektu rządowego, które były oparte na danych przekrojowych, autorzy prezentowanego badania przeprowadzili obliczenia modelowe na podstawie danych prospektywnych. Składały się na nie dane 16 970 osób [w tym 9465 kobiet (56%)] w wieku 40–74 lat z hrabstwa Norfolk biorących udział w projekcie EPIC-Norfolk (*European Prospective Investigation of Cancer — Norfolk*) z lat 1993–2007. Analogicznie do projektu rządowego, z grupy badanej wyłączono osoby, które w momencie włączenia do badania chorowały na choroby sercowo-naczyniowe lub cukrzycę, przyjmowały leki hipotensyjne lub statyny, miały wcześniej obliczane ryzyko sercowo-naczyniowe za pomocą jednej ze skal użytych w omawianej analizie.

W analizowanych strategiach złożonych do prescreeningu używano skal: *Cambridge Diabetes Risk Score* (CRS), oceniającej, w pierwotnym założeniu, ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 na podstawie rutynowych danych zbieranych od wszystkich pacjentów przez jednostki podstawowej opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii (wiek, płeć, BMI, informacja na temat palenia tytoniu, stosowania leków hipotensyjnych i steroidów, wywiad rodzinny) oraz skali FINDRISC opartej na kwestionariuszu wypełnianym przez pacjentów (dane dotyczące m.in. wieku, BMI, obwodu w talii, wartości stężenia glukozy, stosowania leków hipotensyjnych, diety, aktywności fizycznej).

Obliczanymi parametrami służącymi do porównania poszczególnych strategii były m.in.: czułość i swoistość danej metody, *number needed to screen* (NNS), *number needed to treat* (NNT). Obliczano także całkowitą liczbę nowych przypadków choroby sercowo-naczyniowej, którym można by zapobiec poprzez wprowadzenie poszczególnych metod przesiewowych. Następnie uzyskane dane były ekstrapolowane na populację całej Wielkiej Brytanii. Potencjalny efekt poszczególnych dzia-

łań prewencyjnych oparto na danych z metaanaliz i wytycznych *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). Założono, że udział populacji w badaniach przesiewowych będzie równy dla wszystkich strategii i wyniesie 75%. Odsetek osób, które zwróciłyby i poprawnie wypełniły kwestionariusz FINDRISC, oceniono na 60%.

W trakcie analizowanych 183 586 osobołat wystąpiły 1362 zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Przy założeniu, że 60% populacji z najwyższymi wynikami w skali *Cambridge Risk Score* kierowana byłaby na badania określające ryzyko Framingham, strategia oparta na prescreeningu za pomocą CRS zapobiegała podobnej liczbie nowych przypadków choroby sercowo-naczyniowej co zalecenia rządowe: 15,8 (12,2–21,5) v. 16,9 (13,1–22,8). Podobną skutecznością charakteryzowała się również strategia ograniczająca metodę proponowaną przez Departament Zdrowia do osób w wieku 50–74 lata (ok. 75% całej badanej populacji): 15,7 (12,3–21,0) przypadków, którym potencjalnie zapobiegnięto. Wyniki ekstrapolowane do skali Wielkiej Brytanii wynosiły odpowiednio: 25 134 (19 450–34 134) v. 26 789 (20 778–36 239) v. 25 016 (19 563–33 372). NNS dla strategii „CRS” i „50–74 lat” były zdecydowanie mniejsze w porównaniu ze strategią „40–74 lat”, wynosząc odpowiednio 482 v. 596 v. 755 osób. Omawiane powyżej strategie miały podobną czułość i swoistość.

Strategie oparte na prescreeningu za pomocą danych antropometrycznych (BMI, obwód talii) oraz skali FINDRISC wykorzystującej badania ankietowe były mniej skuteczne; odpowiednio: 18 950 (14 332–26 555) oraz 10 087 (7 551–14 322) przypadków, którym potencjalnie zapobiegnięto w skali Wielkiej Brytanii.

Dokonano również dodatkowych analiz, w których założono mniejszy, a następnie większy udział populacji w badaniach przesiewowych, wykluczenie ze skali CRS informacji dotyczącej palenia tytoniu, BMI i wywiadów rodzinnych w kierunku cukrzycy, zwiększenie odsetka odpowiedzi na kwestionariusz FINDRISC (do 80%). Zabiegi te nie wpłynęły istotnie na względną skuteczność między metodami.

Dobre wyniki metody z prescreeningiem za pomocą skali CRS wskazują na duży potencjał strategii złożonych badań przesiewowych. Ponieważ do analizy wstępnej całej populacji wykorzystują podstawowe i najprostsze do uzyskania dane, pozwalają one obniżyć koszty, a przez to powinny być szczególnie przydatne w krajach przeznaczających na systemy ochrony zdrowia mniejsze fundusze. Wybór najlepszej metody prescreeningu pozostaje otwarty i powinien być sprawdzony za pomocą podobnej metodologii na docelowej populacji, a także dostosowany do danych dostępnych powszechnie w danym systemie ochrony zdrowia. Ponadto, praca podważa zasadność prowadzenia prescreeningu opartego na kwestionariuszach wypełnianych wyłącznie przez pacjentów.