

Przegląd Doniesień Naukowych

Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego



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

Nr 7, lipiec 2010

Wpływ wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 na skuteczność podwójnej terapii przeciwplatekowej u pacjentów poddanych PCI — badanie OMEGA-PCI

na www.ptkardio.pl od 2010-04-20

Źródło informacji:

Gajos G, Rostoff P, Undas A i wsp. *Effects of polyunsaturated omega-3 fatty acids on responsiveness to dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. The OMEGA-PCI (OMEGA-3 fatty acids after PCI to modify responsiveness to dual antiplatelet therapy) study. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1671–1678*

Autor doniesienia:

Aleksandra Cegiel

Wpływ kwasu acetylosalicylowego (ASA) na agregację płytek jest stosunkowo przewidywalny, z umiarkowaną częstością występowania oporności na ASA, która częściowo wiąże się z nieodpowiednim stosowaniem się pacjentów do zaleceń lekarza. W odróżnieniu od ASA reakcja na kłopidogrel jest zmienna, przy czym częstość występowania słabej odpowiedzi na leczenie jest wysoka. Wśród przyczyn tego zjawiska wymienia się: niską współpracę pacjenta z lekarzem, polimorfizm genowy, wysoką reaktywność płytek krwi, zmienny metabolizm leku i wiele interakcji z innymi lekami. Pacjenci, którzy nie reagują na leczenie kłopidogrelem, szczególnie chorzy z wysoką reaktywnością płytek powodowaną ADP, okazali się być w grupie wysokiego ryzyka, jeśli chodzi o występowanie epizodów niedokrwienych po przeszłokrwistej angioplastyce (PCI).

Nie istnieje wiarygodna, udokumentowana metoda, która umożliwiłaby ominięcie słabej odpowiedzi na kłopidogrel po wyeliminowaniu takich przyczyn, jak interakcje lekowe i niewypełnianie zaleceń. Hamowanie płytek przez kłopidogrel jest zależne od dawki, więc zwiększenie dawek nasycającej lub podtrzymującej prowadzi do

wzmocnienia efektu leku. Niedawne doniesienia podają, że potrójna terapia przeciwplatekowa z dodatkiem cilo-stazolu poprawia biologiczny efekt kłopidogrelu. Należy jednak rozważyć korzyści takiego leczenia ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka krwawień.

Obecnie jako wtórną prewencję incydentów sercowo-naczyniowych, zwłaszcza po ostrym zawale serca (AMI), zaleca się większe spożycie tłustych ryb morskich lub suplementację estrów etylowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (PUFAs, *polyunsaturated fatty acids*). Mechanizmy korzystnego działania omega-3 PUFAs na układ sercowo-naczyniowy są wieloczynnikowe i wciąż pozostają nie w pełni poznane. Dotychczas opisywano ich działanie przeciwkrzepliwie i przeciwplatekowe, przy czym wyniki badań prowadzonych w latach 80. i 90. XX wieku dotyczące efektu przeciwplatekowego są sprzeczne. Do tej pory nie ustalono, czy podawanie omega-3 PUFAs wpływa na reaktywność płytek u pacjentów z wdrożoną podwójną terapią przeciwplatekową po PCI lub czy PUFAs są w stanie zmodyfikować stopień odpowiedzi płytek na podwójną terapię przeciwplatekową u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, których poddano PCI.

Do omawianego badania włączono osoby ze stabilną chorobą wieńcową, którzy zostali poddani PCI z wszczepieniem stentu. Opisywane badanie miało prospektywny, jednoosobowy, randomizowany charakter i zostało przeprowadzone z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z użyciem placebo. Chorzy wcześniej przyjmowali ASA przez przynajmniej 14 dni. Nasycającą dawkę kłopidogrelu (600 mg) podano po pobraniu krwi do badania określającego poziomy wyjściowy, 12 godzin przed planowanym zabiegiem. Pacjentów losowo przydzielono do jednej z dwóch grup. Po zabiegu wszyscy chorzy przyjmowali codziennie po 75 mg kłopidogrelu i 75 mg ASA.

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

Pacjenci z grupy badanej otrzymywali dodatkowo 1000 mg omega-3 PUFAs, a pacjenci z grupy kontrolnej — placebo. Czas trwania obserwacji wynosił 4 tygodnie. Podawane omega-3 PUFAs stanowiły preparaty zawierające 460 mg kwasu eikozapentaenowego i 380 mg kwasu dokosaheksaenowego. Funkcję płytek oceniano 4-krotnie: (I) przed podaniem dawki nasycającej kłopidogrelu; (II) 12 godzin po podaniu dawki nasycającej kłopidogrelu — tuż przed PCI; (III) 3–5 dni po PCI; (IV) miesiąc od rozpoczęcia badania. Odnotowywano epizody niedokrwienne i występowanie krwawień.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był wskaźnik reaktywności $P2Y_{12}$ (PRI) oceniany podczas IV pobrania krwi (miesiąc po randomizacji). Wtórne punkty końcowe dotyczyły PRI ocenianych podczas II i III kontroli oraz maksymalnej agregacji płytek wywołanej 5 i 20 μ mol ADP i 0,5 mmol/l kwasu arachidonowego (AA), ocenianych w czasie trwania badania. Wskaźnik PRI obliczano na podstawie oszacowania ilości fosforylowanej fosfoproteiny stymulowanej przez związki rozszerzające naczynia (VASP, *vasodilator-stimulated phosphoprotein*). Pacjenci, którzy nie odpowiadali na leczenie ASA, zostali przyporządkowani do tej grupy na podstawie wyników agregometrii (po podaniu AA agregacja > 20%). Brak odpowiedzi na stosowanie kłopidogrelu określono na podstawie różnicy między wyjściowym poziomem agregacji płytek a stopniem agregacji po włączeniu leczenia. Stopień odpowiedzi na kłopidogrel również oceniano za pomocą PRI; PRI $\geq$ 69% uznawano za niski stopień odpowiedzi na kłopidogrel.

Do badania włączono 63 pacjentów (48 mężczyzn, 15 kobiet) w wieku $63,1 \pm 10$ lat ze stabilną chorobą wieńcową, których poddano PCI z wszczepieniem stentu. Niekorzystne zdarzenia, jakie miały miejsce w czasie trwania badania, oceniono jako łagodne, a ich częstość nie różniła się znacząco między grupami [6 osób w grupie badanej (omega-3 PUFAs) i 5 pacjentów w grupie kontrolnej (placebo)]. Chorzy nie wymagali interwencji medycznej. W czasie *follow-up* trwającego 1 miesiąc nie odnotowano poważnych zdarzeń pochodzenia sercowego.

Pierwszorzędowny punkt końcowy, PRI, był znacząco niższy po miesiącu stosowania omega-3 PUFAs w porównaniu z placebo — o 22% (95% CI 2,93–21,87). W porównaniu z wartościami wyjściowymi agregacji płytek w obu grupach odnotowano obniżenie poziomów na każdym etapie badania. Pierwszorzędowny punkt końcowy był znacząco obniżony — o 26,2% ($p < 0,0005$) dla grupy kontrolnej i o 40,6% ($p < 0,0005$) dla grupy badanej. Po zakończeniu *follow-up* określono, że 26,7% pacjentów z grupy placebo i 6,1% chorych z grupy omega-3 PUFAs charakteryzuje się niską odpowiedzią na kłopidogrel ocenianą za pomocą PRI ($p = 0,059$).

W porównaniu z placebo dodanie do standardowej podwójnej przeciwplatekowej terapii po PCI omega-3 PUFAs wiązało się z obniżeniem maksymalnej agregacji płytek wywołanej 5 μ mol/l ADP po miesiącu leczenia — o 13,3% (95% CI 1,24–12,16). Podobnie, dodanie omega-3 PUFAs w porównaniu z placebo obniżało maksymalną agregację płytek indukowaną 20 μ mol/l ADP po miesiącu terapii — o 9,8% (95% CI 0,67–10,33). Na podstawie agregometrii świetlnej, po sprowokowaniu ADP, oporność na kłopidogrel wykryto u 43,3% pacjentów z grupy placebo i u 18,2% osób z grupy omega-3 PUFAs ($p = 0,030$).

Agregacja płytek po stymulacji AA była znacznie zahamowana w obu grupach. Zanotowano 1 przypadek oporności na ASA w grupie omega-3 PUFAs w punkcie wyjściowym. Po wprowadzeniu do terapii omega-3 PUFAs oporność zanikła. W czasie *follow-up* nie wykryto oporności na ASA w żadnej z grup, co potwierdza stosowanie się do zaleceń terapii. Pod koniec badania zaobserwowano trend w kierunku wyższej aktywności płytek po stosowaniu omega-3 PUFAs w porównaniu z placebo, który osiągnął wartość $p = 0,094$.

Wyniki badania wskazują, że dodanie omega-3 PUFAs do standardowej podwójnej terapii przeciwplatekowej po PCI może wpływać na odpowiedź płytek na leczenie kłopidogrelem. Potrójna terapia ASA, kłopidogrelem i omega-3 PUFAs w porównaniu z terapią podwójną zaburza agregację po stymulacji ADP i zmniejsza przeżywalność wewnątrzkomórkową pochodzącą od receptora $P2Y_{12}$. Autorzy badania podejrzewają, że względnie wysoki poziom agregacji płytek wywołanej ADP w trakcie leczenia może być spowodowany innymi zaburzeniami u pacjentów włączonych do badania (cukrzyca, hiperlipidemia, otyłość brzuszna). W aktywacji płytek zachodzącej na drodze cyklooksygenazy stwierdzono zahamowanie agregacji płytek po stymulacji AA. W badaniu zastosowano 2 sposoby oceny funkcji płytek i choć agregometria świetlna jest uważana za metodę referencyjną w ocenie funkcji płytek, dowiedziono, że ocena fosforylowanej frakcji VASP koreluje z oceną kliniczną pacjentów. Inne badania pokazują, że za efekty, takie jak zmniejszenie PRI, redukcja występowania oporności na kłopidogrel czy zmniejszenie występowania poważnych incydentów sercowych, odpowiada również cilostazol dodany do standardowej terapii podwójnej. Autorzy badania szacują, że dodanie niskiej dawki omega-3 PUFAs odpowiada 55–60% efektu cilostazolu. Z kolei skuteczność terapii potrójnej z użyciem omega-3 PUFAs jest tylko nieznacznie niższa w porównaniu z terapią ASA/wysoką dawką podtrzymującą kłopidogrelu (badanie VASP-02: zmniejszenie względnego PRI o 25,1%; OMEGA-PCI: –22,2%). Właściwości przeciwplatekowe i przeciwkrzepliwe omega-3 PUFAs były dotychczas znane, choć za efekty odpowiadały wyższe dawki niż użyte w badaniu OMEGA-PCI. Ponadto istnieją doniesienia, że same omega-3 PUFAs nie zmieniają agregacji płytek, a jedynie ułatwiają zahamowanie aktywności płytek powodowane przez ASA. Omega-3 PUFAs zmniejszają produkcję tromboksanu A₂, ponieważ przemiany obu związków są katalizowane przez cytochrom P-450. Za zmniejszenie ilości tromboksanu A₂ u pacjentów przyjmujących ASA odpowiada również spadek ilości krążących prostacyklin (prostaglandyna I₂) i wzrost ilości leukotreinów. Dotychczasowe badania dotyczące dawki omega-3 PUFAs użytej w badaniu OMEGA-PCI wskazywały, że dawka ta nie wpływa na proces krzepnięcia. Jest to pierwsze badanie, w którym zaproponowano modyfikację podwójnej terapii ASA/kłopidogrelem o dodatkowe podawanie 1 g omega-3 PUFAs u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową poddanych PCI.

Podsumowując, wyniki badania pokazały, że dodanie etylowanych estrów kwasów omega-3 do standardowej podwójnej terapii przeciwplatekowej z użyciem ASA i kłopidogrelu znacząco nasila odpowiedź płytek krwi na stosowanie kłopidogrelu u pacjentów po PCI.

Bezpieczeństwo i skuteczność rosuvastatyny u osób z umiarkowanie upośledzoną funkcją nerek i podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego

na www.ptkardio.pl od 2010-04-21

Źródło informacji:

Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M i wsp. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitive C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1266–1273

Autor doniesienia:

Marcin Modzelewski

Pacjenci z umiarkowanie upośledzoną funkcją nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,72 m}^2$) są obarczeni zwiększonym ryzykiem wystąpienia zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn naczyniowych w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Dotychczas nie udowodniono skuteczności statyn u chorych wysokiego ryzyka z ciężką niewydolnością nerek. W niedawno zakończonym badaniu JUPITER wykazano, że stosowanie rosuvastatyny w prewencji pierwotnej u chorych ze stężeniem cholesterolu LDL $< 130 \text{ mg/dl}$ i podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego ($hsCRP \geq 2 \text{ mg/l}$) skutkowało 44-procentową redukcją dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych i 20-procentowym zmniejszeniem śmiertelności ogólnej. W liczącej 17 802 osób populacji badania znalazło się 3267 pacjentów z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,72 m}^2$. Pozwoliło to autorom omawianej pracy na przeprowadzenie analizy skuteczności rosuvastatyny w dwóch podgrupach chorych: z upośledzoną i zachowaną czynnością nerek.

Badaną populację stanowili uczestnicy programu klinicznego JUPITER — zdrowi mężczyźni > 50 . roku życia i kobiety > 60 . roku życia, ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL $< 130 \text{ mg/dl}$ i $hsCRP \geq 2 \text{ mg/l}$. Kryteriami wykluczającymi z badania były: stosowanie terapii hipolipemizującej w okresie ostatnich 6 tygodni, przyjmowanie HTZ, niewydolność wątroby, stężenie kreatyniny $> 2 \text{ mg/dl}$, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, wywiad choroby nowotworowej, niewyrównana niedoczynność tarczycy, nadużywanie alkoholu lub leków, wywiad przewlekłych chorób o podłożu zapalnym (zapalenie stawów, toczeń, choroby zapalne jelit). Oznaczone w chwili włączenia do badania stężenie kreatyniny stanowiło podstawę do obliczenia wartości filtracji kłębuszkowej ($eGFR$) przy użyciu wzoru MDRD.

W liczącej 17 802 uczestników populacji badania JUPITER było 3267 (18%) chorych z wyjściową wartością $GFR < 60 \text{ ml/min/1,72 m}^2$ i 14 528 (82%) osób z $GFR > 60 \text{ ml/min/1,72 m}^2$. W podgrupie pacjentów z obniżoną filtracją kłębuszkową u 3253 stwierdzano stadium 3 przewlekłej choroby nerek ($GFR 30\text{--}59 \text{ ml/min/1,72 m}^2$), zaś u 14 — stadium 4 ($GFR 15\text{--}29 \text{ ml/min/1,72 m}^2$). Chorzy z umiarkowanie upośledzoną funkcją nerek w porównaniu z pacjentami z $GFR > 60 \text{ ml/min/1,72 m}^2$ byli starsi, w podgrupie tej było więcej kobiet, osób niepalących i pacjentów z rodzinnym wywiadem przedwczesnego rozwoju miażdżycy. Średnie stężenia cholesterolu LDL, HDL, TG, apolipoproteiny A i B oraz $hsCRP$ były nieznacznie wyższe w populacji chorych z upośledzoną funkcją ne-

rek, podczas gdy wartości ciśnienia tętniczego, stężenia glukozy i odsetek HbA_{1c} były w obu podgrupach podobne. W każdej z nich chorzy przydzieleni do stosowania rosuvastatyny lub placebo nie różnili się pod względem wyjściowej charakterystyki.

Niezależnie od rodzaju przydzielonego preparatu (rosuvastatyna lub placebo) pierwszorzędowy punkt końcowy badania (zawał serca lub udar niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, rewaskularyzacja tętnicza lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) wystąpił u 111 pacjentów z umiarkowanie upośledzoną funkcją nerek (1,51 na 100 osobolat) oraz u 282 chorych z zachowaną czynnością nerek (0,95 na 100 osobolat). Chorzy z wyjściowo obniżoną wartością GFR byli obciążeni istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego ($HR 1,54$; 95% CI 1,23–1,92; $p = 0,0002$), zawału serca, udaru lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ($HR 1,44$; 95% CI 1,08–1,92; $p = 0,02$) oraz konieczności rewaskularyzacji tętniczej ($HR 1,53$, 95% CI 1,13–2,08; $p = 0,008$). Śmiertelność całkowita była w obu grupach podobna (1,19 v. 1,11 na 100 osobolat; $HR 1,06$; 95% CI 0,85–1,33; $p = 0,61$); nie było także różnic w częstości występowania przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (współczynnik zapalności wyniósł odpowiednio 0,31 i 0,24 na 100 osobolat; $HR 1,26$; 95% CI 0,79–2,02; $p = 0,35$).

W podgrupie chorych z umiarkowanie upośledzoną funkcją nerek w chwili włączenia do badania pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 71 osób otrzymujących placebo (1,95 na 100 osobolat) i u 40 osób przydzielonych do terapii rosuvastatyną (1,08 na 100 osobolat; $HR 0,55$; 95% CI 0,38–0,82; $p = 0,002$). Zbliżoną skuteczność rosuvastatyny odnotowano wśród osób z zachowaną czynnością nerek: w grupach otrzymujących placebo i rosuvastatynę pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u odpowiednio 180 (1,21 na 100 osobolat) i 102 (0,69 na 100 osobolat) chorych ($HR 0,57$; 95% CI 0,45–0,72; $p = 0,001$). W odniesieniu do większych składowych głównego punktu końcowego korzyść z leczenia rosuvastatyną była podobna w podgrupach z upośledzoną i zachowaną funkcją nerek. Jedyny wyjątek stanowiła śmiertelność ogólna, której redukcja wśród chorych z obniżoną wartością GFR była istotnie większa (w obu podgrupach redukcja śmiertelności wśród osób otrzymujących rosuvastatynę wyniosła odpowiednio 44% i 18%; $p = 0,048$). W podgrupach z upośledzoną i zachowaną funkcją nerek liczba chorych, których należało leczyć w celu zapobieżenia wystąpieniu 1 punktu końcowego w ciągu 5 lat (NNT), wyniosła odpowiednio 14 (95% CI 9–30) i 35 (95% CI 22–82). Dla punktu końcowego uwzględniającego zgony ogółem i epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej NNT w obu podgrupach wyniosło odpowiednio 9 (95% CI 6–17) i 25 (95% CI 16–58).

W badaniu JUPITER nie wykazano szkodliwego wpływu terapii rosuvastatyną na funkcję nerek w obserwacji 12-miesięcznej. *De facto* w grupie osób przydzielonych

do leczenia statyną wartość GFR po roku nieznacznie się zwiększyła w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo (GRF w obu grupach wyniosła odpowiednio 66,8 i 66,6 ml/min/1,72 m²; p = 0,02); efekt ten obserwowano zarówno w populacji badania analizowanej jako całość, jak i w podgrupach wydzielonych na podstawie wyjściowej wartości GFR. Wśród pacjentów z upośledzoną czynnością nerek w chwili włączenia do badania średnia wartość GFR po roku wyniosła 53,0 ml/min/1,72 m² w grupie przyjmującej rosuvastatinę i 52,8 ml/min/1,72 m² w grupie placebo (p = 0,44). W populacji osób z wyjściowo zachowaną funkcją nerek średnie wartości GFR po 12 miesiącach w obu grupach wyniosły odpowiednio 70,5 i 70 ml/min/1,72 m² (p = 0,007).

W badaniu JUPITER największą korzyść z terapii rosuvastatiną (79-procentowa względna redukcja ryzyka zdarzeń naczyniowych) odnotowano wśród chorych, u których zastosowane leczenie skutkowało ponad 50-procentowym zmniejszeniem zarówno stężenia cholesterolu LDL, jak i białka C-reaktywnego. W podgrupach osób z upośledzoną i zachowaną czynnością nerek terapia rosuvastatiną spowodowała zredukowanie stężeń cholesterolu LDL o odpowiednio 52% i 46%, zaś stężeń hsCRP w obu grupach o 37% (p < 0,001). Częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem statyny była podobna niezależnie od wyjściowej wartości GFR.

Omawiana praca stanowi subanalizę wyników badania JUPITER, w której wykazano skuteczność terapii rosuvastatiną w redukowaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogólnej w grupie 3267 osób z cechami umiarkowanej przewlekłej choroby nerek. Ze względu na większe wyjściowe zagrożenie zdarzeniami naczyniowymi u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek bezwzględna redukcja ryzyka w tej podgrupie chorych była istotnie wyższa w porównaniu z osobami z prawidłową wartością GFR. Odnotowany w programie JUPITER zwiększony odsetek zdarzeń wśród chorych z obniżoną filtracją kłębuszkową potwierdza obserwacje z wcześniejszych badań. Natomiast dotychczasowe dane dotyczące korzyści z terapii statyną w tej grupie chorych są niejednoznacz-

ne. W analizie *Pravastatin Pooling Project* wykazano wprowadzić wpływ terapii prawastatiną na redukcję zdarzeń naczyniowych i śmiertelności u osób z przewlekłą chorobą nerek, jednak w odniesieniu do prewencji pierwotnej wynik ten nie uzyskał znamienności statystycznej. W badaniu *Treat-to-New-Targets* wysoka dawka atorwastatyny (80 mg/d.) okazała się skuteczniejsza od dawki 10 mg/d. zarówno u chorych z zachowaną, jak i upośledzoną funkcją nerek. Z kolei w badaniach *German Diabetes and Dialysis Study* i *AURORA* dializowani chorzy nie odnosili korzyści ze stosowania statyny.

Pacjenci hemodializowani różnią się istotnie od chorych z jedynie umiarkowaną upośledzoną czynnością nerek. Kontakt krwi z błonami dializacyjnymi stanowi źródło stałej prozapalnej stymulacji układu immunologicznego. W wielu „badaniach statynowych” wykazano, że niezależnymi predyktorami korzyści klinicznej w trakcie terapii statyną są zarówno redukcja cholesterolu LDL, jak i hsCRP. W dwóch przytoczonych wyżej badaniach z udziałem chorych dializowanych (*German Diabetes and Dialysis Study* i *AURORA*) terapia statyną spowodowała istotną redukcję stężenia cholesterolu LDL, w niewielkim jednak stopniu wpłynęła na zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego. Zatem, być może, korzystny efekt działania statyny został zniwelowany przez utrzymujący się u tych chorych stan przewlekłego zapalenia związany z użyciem błon dializacyjnych, jednak ta hipoteza wymaga potwierdzenia w kolejnych badaniach. Autorzy wskazują na kilka ograniczeń pracy: (i) mimo że kryterium wykluczającym z udziału w programie było stężenie kreatyniny > 2 mg/dl, do badania włączono znaczną grupę chorych z istotnie upośledzoną funkcją nerek (badacze zwracają uwagę na konieczność posługiwania się wartością GFR, a nie stężeniem kreatyniny w ocenie funkcji nerek); (ii) z badania wyłączono osoby z cukrzycą typu 2; (iii) kryterium włączenia opierające się na podwyższonym stężeniu hsCRP nie pozwala sformułować wniosków dotyczących skuteczności terapii statyną u chorych z upośledzoną funkcją nerek bez podwyższonych wykładników zapalenia.

Zwiększona śmiertelność związana z rzadkim stosowaniem kłopidogrelu u chorych z niewydolnością serca i zawałem serca nieleczonych przezskórną angioplastyką wieńcową

na www.ptkardio.pl od 2010-04-26

Źródło informacji:

Bonde L, Sorensen R, Fosbøl EL i wsp. Increased mortality associated with low use of clopidogrel in patients with heart failure and acute myocardial infarction not undergoing percutaneous coronary intervention: a nationwide study. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1308–1309

Autor doniesienia:

Marcin Leszczyk

Niewydolność serca (NS), będąca powikłaniem zawału serca, stanowi istotny czynnik pogarszający rokowanie. Zarówno amerykańskie, jak i europejskie wytyczne postępowania wskazują na korzyści z łączonej terapii przeciwplatekowej kwasu salicylowego z kłopidogrelem u wszystkich pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, niemniej kliniczne korzyści z dołączenia kłopidogrelu w grupie chorych z zawałem serca i współistniejącą NS nie są dobrze wyjaśnione w literaturze. Może to powodować rozbieżności dotyczące terapii powyższej populacji pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zagad-

nienie to postanowiła rozwikłać grupa duńskich lekarzy, którzy zaprojektowali ogólnokrajowy projekt badawczy.

Materiał badawczy stanowiła duża grupa Duńczyków, wyodrębniona poprzez niezwykle precyzyjny Centralny Rejestr Pacjentów. Wstępną populację stanowiło 56 944 chorych wypisanych ze szpitali w latach 2001–2005 z rozpoznaniem pierwszego w życiu zawału serca. Następnie wyodrębniono z niej 40 902 osób, którzy nie zostali zakwalifikowani do leczenia inwazyjnego w okresie 30 dni od opuszczenia szpitala. Później z powyższej grupy wyłączono chorych, którzy nie przeżyli więcej niż 30 dni po okresie hospitalizacji. Kolejną sprawą był podział pozostałej populacji na grupę z NS oraz bez NS. Pacjenci zostali skategoryzowani do powyższych podgrup na podstawie kodu diagnozy NS u danego chorego do roku czasu od wypisu z hospitalizacji, której przyczyną był zawał, lub na podstawie informacji o przyjmowaniu diuretyków pętlowych od 90 dni przed przyjęciem i w okresie co najmniej 90 dni po wypisie ze szpitala. W obrębie każdej z powyższych podgrup wyodrębniono grupy pacjentów ze względu na to, czy stosowali kłopidogrel w okresie 30 dni po zakończeniu wspomnianej hospitalizacji z powodu zawału serca. Średni okres obserwacji w populacji chorych z NS wyniósł 1,5 roku, natomiast w grupie bez NS — 2,05 roku.

Po analizie statystycznej okazało się, że w grupie z NS ($n = 5\,050$) zmarło 812 pacjentów (32,2%), którzy nie otrzymywali kłopidogrelu oraz 709 (28,1%) osób, które go stosowały po zawale serca. Na tej podstawie stwierdzono obniżone ryzyko zgonów ogółem, związanych z terapią kłopidogrelem w grupie chorych z NS. Różnica była istotna statystycznie (HR: 0,86; 95% CI: 0,78–0,95; $p = 0,002$). Z kolei w podgrupie pacjentów bez NS korzystny wpływ kłopidogrelu na zmniejszenie śmiertelności całkowitej okazał się nieistotny (HR: 0,98; 95% CI: 0,83–1,16; $p = 0,83$).

Główną informacją z badania jest fakt, że stosowanie kłopidogrelu u chorych z NS po przebyciu pierwszego zawału serca nieleczzonego inwazyjnie powoduje względną redukcję prawdopodobieństwa zgonu o 14%. Natomiast nie można przeoczyć ważnego przesłania zaznaczonego przez badaczy, którzy stwierdzili niski wskaźnik przepisy-

wanego kłopidogrelu u chorych po zawale serca z współistniejącą NS, u których nie zdecydowano się na angioplastykę wieńcową. Korzystne działanie leku w tej grupie pacjentów można częściowo wytłumaczyć zmniejszeniem ryzyka zakrzepowo-zatorowego, które jest wyraźnie podwyższone w przypadku obecności NS. Autorzy publikacji doszukują się analogii w wynikach dobrze znanego badania CURE (*Clopidogrel in Addition to Aspirin In Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation*), w którym kłopidogrel zapobiegał wystąpieniu złożonego punktu końcowego, jakim był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar w grupie chorych z zawałem bez uniesienia odcinka ST lub dławicą niestabilną, niezależnie od zastosowania leczenia rewaskularyzacyjnego. Z kolei badanie o kryptonimie COMMIT (*Clopidogrel and Metoprolol In Myocardial Infarction Trial*) było oparte na znacznie większym odsetku pacjentów z NS w populacji (25% ogółu stanowili chorzy będący w klasie II i III wg Killipa). Intencją badaczy było również określenie efektu dołączenia kłopidogrelu do kwasu acetylosalicylowego u chorych z zawałem serca. Uzyskano 7-procentową redukcję względną śmiertelności całkowitej.

Podsumowując, przedstawione badanie wydaje się zwiększać świadomość lekarzy co do korzyści z przepisywania kłopidogrelu w przypadku zawału serca i współistnienia jego niewydolności. Jednak można dopatrzeć się również pewnych ograniczeń tego doniesienia, na przykład faktu, że rejestr, z którego pozyskiwano dane, zawierał jedynie kody jednostek chorobowych i stosowanych leków, natomiast nie można było z niego uzyskać danych klinicznych pacjentów, na przykład wartości ciśnienia tętniczego, frakcji wyrzutowej lewej komory, stężenia peptydów natriuretycznych w surowicy oraz innych czynników ryzyka, które mogły wpływać na rokowanie tych chorych. Nie ma także informacji na temat potencjalnych powikłań krwotocznych i ich skutków. Z pewnością istnieje potrzeba przeprowadzenia randomizowanych badań odnoszących się do wpływu kłopidogrelu na rokowanie pacjentów z NS, które mogą przynieść rozstrzygnięcie tego problemu i przyczynić się do właściwego leczenia tej zwiększającej się populacji chorych.

Czy poznamy wreszcie wpływ spożycia alkoholu na śmiertelność sercowo-naczyniową — badanie przekrojowe populacji osób dorosłych w Stanach Zjednoczonych (1987–2002)

na www.ptkardio.pl od 2010-04-27

Źródło informacji:

Mukamal KJ, Chen CHM, Rao SR i wsp. *Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987–2002*. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1328–1335

Autor doniesienia:

Iwona Pikto-Pietkiewicz

Spożycie alkoholu od dłuższego czasu w badaniach epidemiologicznych wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem

wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (CVD), co przypisuje się jego właściwościom zwiększającym frakcję lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C). Istnieje wciąż wiele wątpliwości, które nie zostały wyjaśnione ze względu na brak długoterminowego, randomizowanego, kontrolowanego badania na temat zdarzeń sercowo-naczyniowych potwierdzającego wyniki badań obserwacyjnych. Wątpliwości te dotyczą przede wszystkim potencjalnie niejednorodnego wpływu na chorobę wieńcową lub udar mózgu wśród osób pijących okazjonalnie i obecnie niepijących w odniesieniu do całkowitych abstynentów oraz znaczenia wzorców spożywania alkoholu jako czynników

modyfikujących ryzyko w populacji osób dorosłych w Stanach Zjednoczonych. Uwzględnienie tylko całkowitej ilości spożywanego alkoholu przysłania inne istotne zmienne, takie jak częstość spożywania alkoholu, średnia ilość spożywanego alkoholu i epizody nadużycia alkoholu rozumiane jako spożycie 5 lub więcej drinków w ciągu dnia, co nie pozwala na ocenę, jak każda z tych zmiennych wpływa na CVD. Aby dokładniej określić związek między spożywaniem alkoholu a śmiertelnością związaną z CVD, zaburzeniami krążenia mózgowego czy chorobą wieńcową, autorzy badania zebrali dane z 9 okręgów prowadzących rejestr *National Health Interview Survey* (NHIS; Narodowy Kwestionariusz Zdrowia). Są to kwestionariusze przeprowadzane corocznie przez *National Center for Health Statistics* (NCHS; Narodowe Centrum Statystyki Zdrowia) i część z nich od 1987 roku zawiera szczegółowe pytania na temat spożycia alkoholu (lata: 1987–1988, 1990–1992, 1997–2000).

Autorzy badania na podstawie zebranych danych wydzielili 6 kategorii dla spożywania alkoholu: obecni abstynenci zostali podzieleni na nigdy niepijących (< 12 drinków przez całe życie), rzadko pijących w przeszłości (> 12 drinków w ciągu życia; < 12 drinków w dowolnym z poprzednich lat) oraz pijących w przeszłości (> 12 drinków w ciągu życia; > 12 drinków w dowolnym z poprzednich lat); drugą grupę stanowili obecnie pijący podzieleni na mało pijących (≤ 3 drinki/tydzień), umiarkowanie pijących (3–7 drinków/tydzień dla kobiet i 3–14 drinków/tydzień dla mężczyzn) oraz dużo pijących (> 7 drinków/tydzień dla kobiet i > 14 drinków na tydzień dla mężczyzn).

Ustalenie śmiertelności zostało przeprowadzone w 2004 roku przez NCHS poprzez zebranie danych z Narodowego Indeksu Zgonów (*National Death Index*). Udało się zebrać dane dotyczące kwestionariuszy z lat 1986–2000 oraz dalszej obserwacji śmiertelności do 31 grudnia 2002 roku. Przyczyny zgonów określano za pomocą kodów ICD (ICD-9 lata 1979–1998; ICD-10 od 1999 r.). Szczególną uwagę poświęcono na analizę zgonów sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych. Uwzględniono również rozmaite inne kowariancje, takie jak rasa/grupa etniczna, wykształcenie, stan cywilny, region zamieszkania i wielkość zamieszkiwanej miejscowości, palenie tytoniu, wskaźnik masy ciała oraz ogólna ocena stanu zdrowia. Aktywność fizyczna nie została uwzględniona we wszystkich okręgach NHIS, pytania zależnie od lat dotyczyły rodzaju uprawianego wysiłku lub jego intensywności. Biorąc pod uwagę te zmienne, aktywność fizyczną sklasyfikowano w kwartylach. Dietę opisano za pomocą kwestionariuszy częstości spożywania posiłków z lat 1987 i 1992, pożywienie natomiast zostało podzielone na grupy: warzywa i owoce, mięso/drób/ryby, nabiał, dodatkowe tłuszcze i desery; wszystkie sklasyfikowane w tercylach.

Łącznie do analizy zakwalifikowano dane 245 207 osób. Liczba zgonów sercowo-naczyniowych wyniosła 10 670, z czego 6 135 wiązało się z chorobą wieńcową, a 1 758 — z udarem mózgu. Zgodnie z otrzymanymi wynikami lekkie i umiarkowane spożycie alkoholu wiązało się z obniżeniem ryzyka wystąpienia zgonu w stosunku do abstynentów. Dodatkowo oszacowano, że najmniejsze ryzyko dotyczyło osób spożywających alkohol w stop-

niu umiarkowanym, podczas gdy intensywne spożycie alkoholu nie było jednoznacznie związane ani z podniesieniem, ani z obniżeniem ryzyka. Ryzyko było natomiast zbliżone u osób nigdy niepijących i pijących rzadko w przeszłości. W analizie wstępnej nieco wyższe ryzyko zanotowano u osób, które zaprzestały spożywania alkoholu, ale obserwacja ta nie potwierdziła się w dalszej analizie uwzględniającej zastosowanie dodatkowych zmiennych. Istnieje również prawdopodobieństwo, że wiele osób zaprzestało picia właśnie z powodów zdrowotnych, co również może tłumaczyć nieco większą śmiertelność pośród nich. Iloraz ryzyka po wzięciu pod uwagę danych podstawowych (wiek, płeć, rasa/grupa etniczna) wynosił — osoby nigdy niepijące: HR = 1,00; osoby rzadko pijące w przeszłości: HR = 0,98 (0,91–1,05); osoby pijące w przeszłości: HR = 1,15 (1,06–1,24; po uwzględnieniu dodatkowych zmiennych skorygowany HR wynosił 1,02); osoby pijące w małych ilościach: HR = 0,66 (0,56–0,77); osoby pijące w umiarkowanych ilościach: HR = 0,58 (0,47–0,72); osoby pijące w dużych ilościach: HR = 1,07 (0,94–1,22). O ile w przypadku osób pijących w przeszłości zastosowanie dodatkowych zmiennych znacznie obniżyło HR (skorygowane HR dla zgonów wywołanych chorobą wieńcową = 1,00; 95% CI 0,89–1,11; a dla zgonów mózgowo-naczyniowych = 1,06; 95% CI 0,86–1,33), to w przypadku osób obecnie pijących uwzględnienie tych zmiennych nie miało większego wpływu na uzyskane wyniki. W obrębie śmiertelności sercowo-naczyniowej wyróżniono śmiertelność wieńcową i związaną z udarem mózgu. We wszystkich przypadkach spożywanie alkoholu w małych, a szczególnie umiarkowanych porcjach obniżało ryzyko wystąpienia zgonu CVD w podobnym zakresie, chociaż wpływ małego/umiarkowanego spożycia alkoholu był nieco silniejszy w przypadku choroby wieńcowej niż udaru. Różnica we wpływie spożycia alkoholu na poszczególne typy zgonu (sercowy, mózgowy) była szczególnie zaznaczona dla spożywania dużych ilości alkoholu. Lekkie i umiarkowane picie okazało się również korzystnie związane z obniżaniem ryzyka wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego nieokreślanego jako niedokrwienno lub mózgowo-naczyniowy, z ilorazem ryzyka na poziomie 0,73 (95% CI 0,64–0,83) oraz 0,71 (95% CI 0,59–0,85).

W dalszej analizie autorzy badania uwzględnili dodatkowo aktywność fizyczną i wyłączyli z oceny dane pacjentów, którzy zmarli w ciągu pierwszych 2 lat od wypełnienia kwestionariuszy. Wartości HR zgonu CVD ulegały wówczas zmianom, jednak nadal pozostały istotnie obniżone w przypadku picia lekkiego i umiarkowanego. Z kolei ograniczenie obserwacji tylko do 5 lat w przód w celu zminimalizowania błędów, jaki może wynikać ze zmian w spożyciu alkoholu, powodowało dalsze wzmocnienie wpływu picia alkoholu na obniżenie ryzyka zgonu CVD. Warto również dodać, że nie wystąpiły istotne różnice w zakresie związku między śmiertelnością CVD a lekkim i umiarkowanym spożyciem alkoholu w analizach stratyfikowanych zarówno przed, jak i po wprowadzeniu w Stanach Zjednoczonych wzbogacania żywności kwasem foliowym.

Pozostaje jeszcze kwestia wpływu nadużywania alkoholu. W analizie kwestionariuszy z lat 1988, 1991, 1997–2000 skorygowany iloraz ryzyka dla śmiertelności sercowo-

-naczyniowej wyniósł 0,65 (95% CI 0,51–0,81) spośród osób pijących, które nie zgłaszały epizodów nadużywania alkoholu. U osób pijących, u których się to zdarzało, średnio rzadziej niż 1 dzień w tygodniu, HR wyniósł 0,66 (95% CI 0,46–0,95) oraz 0,68 (95% CI 0,44–1,06) u osób, u których działo się tak przez 1 lub więcej dni w tygodniu. Wynik ten pozostaje spójny ze zbadanym ogólnym wpływem spożycia alkoholu. Znaleziono jednak pewne dowody na to, że występowanie epizodów nadużywania alkoholu może osłabiać korzystny wpływ spożywania generalnie małych i umiarkowanych ilości alkoholu na śmiertelność wywołaną chorobą wieńcową wśród kobiet. Oznacza to, że wśród kobiet, u których nie występowały epizody nadużywania alkoholu, sumaryczny HR zgonu CHD dla picia lekkiego i umiarkowanego wyniósł 0,56 (95% CI 0,41–0,76), podczas gdy HR u kobiet zgłaszających nadużycia alkoholu wyniósł 1,23 (95% CI 0,42–3,61). Jednak liczba kobiet zgłaszających takie epizody była bardzo mała i różnica w ryzyku między osobami pijącymi małe/umiarkowane ilości alkoholu a osobami nadużywającymi alkoholu nie była istotna statystycznie ($p = 0,17$).

Podsumowując, dzięki analizie danych pochodzących z 9 reprezentatywnych sondaży prowadzonych w Stanach Zjednoczonych w latach 1987–2000 udało ustalić się, że spożywanie alkoholu w małych i umiarkowanych ilościach jest czynnikiem obniżającym ryzyko wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego. Natomiast różnice w zagrożeniu między osobami będącymi przez całe życie abstynentami, pijącymi rzadko w przeszłości i tymi, które zaprzestały picia, są niewielkie. Wykazano, że zagrożenie zgonem wieńcowym było najmniejsze w przypadku osób rasy białej niemających latynoskiego pochodzenia.

Wyniki te wspierają wcześniejsze doniesienia o wpływie alkoholu, zarówno te mówiące o korzystnym wpływie rozsądnego spożywania alkoholu, jak i te, że spożywanie go w dużych ilościach owe korzyści niweluje. Autorzy sugerują, że istnieje możliwość, iż zostaną jeszcze przeprowadzone randomizowane badania, aby definitywnie zbadać, ocenić i rozwiązać tę kwestię. Obecnie jednak podstawowe znaczenie ma to, aby pacjent wspólnie z lekarzem mógł podjąć opartą na wiarygodnych informacjach i świadomą ocenę bezpieczeństwa spożywania alkoholu.