

# Przegląd Doniesień Naukowych

## Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego



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

Nr 5, maj 2010

### Obecność dolegliwości stenokardialnych, a nie wyniki badań dodatkowych pomagają w kwalifikacji do planowej koronarografii — analiza danych z rejestru *American College of Cardiology*

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-03-18

#### Źródło informacji:

Patel MR, Peterson ED, Dai D i wsp. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010; 11: 886–895

#### Autor doniesienia:

Izabela Plesiewicz

Liczne opracowania opublikowane w ostatnich latach wykazały znaczne zwiększenie liczby wykonywanych w kardiologii inwazyjnych procedur diagnostycznych. Niestety, wiąże się one z ryzykiem okołozabiegowych powikłań i istotnym wzrostem kosztów. W obecnie obowiązujących zaleceniach dotyczących kwalifikacji chorych do diagnostyki inwazyjnej w trybie planowym zaleca się wcześniejsze oszacowanie ryzyka zabiegu i wykonanie wielu nieinwazyjnych badań diagnostycznych (EKG spoczynkowe, wysiłkowe, echo, stres echo, badania radioizotopowe, CT). Jednym z celów przeprowadzenia powyższych badań jest wybór pacjentów, u których ryzyko występowania istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych jest wysokie, a zatem celowość diagnostyki inwazyjnej jest uzasadniona.

Opierając się na bardzo dużym rejestrze koronarografii wykonanych w trybie planowym, autorzy ocenili, jaki ich odsetek wiąże się z wykryciem istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych. Dokonali także analizy przydatności przeprowadzonych wcześniej badań nieinwazyjnych i dodatniego wywiadu stenokardialnego w identyfikacji pacjentów, u których koronarografia wykazała istotne zwężenia.

W niniejszym badaniu uczestniczyło prawie 40 000 pacjentów, u których w trybie planowym wykonano angiografię tętnic wieńcowych. Z badania wykluczono osoby, u których wcześniej stwierdzono chorobę serca (przebyty zawał serca, przeszłowanie aortalno-wieńcowe, angioplastyka wieńcowa, przeszczep serca, operacja chirurgiczna zastawek), oraz chorych kwalifikowanych do koronarografii w trybie nagłym bądź przyspieszonym (ostry zespół wieńcowy, wstrząs kardiogeny).

Ponad połowę (61%) grupy stanowili mężczyźni, 26% populacji badanej chorowało na cukrzycę, 70% na nadciśnienie tętnicze. Mimo że u większości (84%) populacji badanej wykonano przed koronarografią nieinwazyjne badania diagnostyczne (dodatni wynik u więcej niż 1/3 chorych), to jedynie u 37,6% pacjentów stwierdzono istotne zwężenia w tętnicach wieńcowych. Pacjenci z prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych stanowili aż 39%.

Wyniki niniejszego badania nie wskazują na dużą przydatność diagnostyczną badań nieinwazyjnych wykonanych przed planową koronarografią. Bardzo interesujący jest fakt, że krytyczne zmiany w naczyniach wieńcowych stwierdzano niewiele częściej u chorych z dodatnim wynikiem badań nieinwazyjnych niż u pacjentów, u których tych badań nie wykonywano w ogóle (41% v. 35%).

Niezależne czynniki ryzyka występowania istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych okazały się standardowymi czynnikami ryzyka [płeć męska (OR: 2,70; 95% CI: 2,64–2,76), starszy wiek (OR na każdy 5 lat: 1,29; 95% CI: 1,28–1,30), cukrzyca typu 2 (OR: 2,14; 95% CI: 2,07–2,21), występowanie zaburzeń lipidowych (OR: 1,62; 95% CI: 1,57–1,67)]. Według badaczy można dołączyć do nich obecność dodatniego wywiadu stenokardialnego, co znacznie zwiększa wartość progno-

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](http://www.viamedica.pl)

styczną koronarografii, a tym samym możliwość identyfikacji chorych z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych.

Wyniki niniejszego badania świadczą o niskiej skuteczności przewidywania występowania istotnych zmian w naczyniach wieńcowych przed przeprowadzeniem koronarografii w trybie planowym. Co ważne, wykonanie badań nieinwazyjnych przed planową koronarografią nie

zwiększa szansę wyselekcjonowania chorych wymagających interwencji hemodynamicznej, w przeciwieństwie do dodatkowego wywiadu stenokardialnego. Wyniki wskazują na konieczność rozwoju lepszych metod strategii stratyfikacji ryzyka przed podjęciem decyzji o wykonaniu planowej angiografii tętnic wieńcowych. Czas pokaże, czy tę funkcję spełni coraz częściej wykorzystywana tomografia naczyń wieńcowych.

## Nowa Skala *Framingham* ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego do stosowania w podstawowej opiece medycznej

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-03-18

### Źródło informacji:

D'Agostino RB, Sr, Vasan RS, Pencina MJ i wsp. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743–753

### Autor doniesienia:

Marcin Modzelewski

Do uznanych czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (CVD) należą wiek, płeć, podwyższone ciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, dyslipidemia i cukrzyca. Wiadomo, że czynniki ryzyka często współistnieją, zaś niekorzystny wpływ takiego połączenia na układ sercowo-naczyniowy jest silniejszy niż suma oddziaływań poszczególnych składowych. Na podstawie tej wiedzy opracowano wieloczynnikowe modele pozwalające przewidzieć ryzyko rozwoju zarówno CVD ogółem, jak i poszczególnych jej postaci (np. choroby wieńcowej, udaru mózgu, miażdżycy tętnic kończyn dolnych, niewydolności serca) u konkretnego chorego. Przykładem takiego algorytmu jest formuła *Framingham*, której przydatność w ocenie ryzyka rozwoju choroby wieńcowej (CHD) potwierdzono wśród mieszkańców Stanów Zjednoczonych, a także, po odpowiedniej kalibracji, w populacji europejskiej, basenu Morza Śródziemnego i Azji. Mnogość algorytmów i fakt, że często odnoszą się one do ryzyka rozwoju jednej, konkretnej postaci CVD czynią je mało praktycznymi i rzadko stosowanymi w codziennej praktyce lekarskiej.

Celem omawianej pracy było opracowanie prostej formuły umożliwiającej ocenę globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ryzyka rozwoju poszczególnych postaci CVD u konkretnego chorego na podstawie danych powszechnie dostępnych w gabinecie lekarskim.

Badaną grupę stanowili uczestnicy projektów: *Framingham Heart Study* (ci, którzy odbyli 11. ocenę 2-letnią) oraz *Framingham Offspring Study* (po odbyciu 3. cyklu ocen rocznych), u których nie stwierdzano jawnej choroby sercowo-naczyniowej. Ostatecznie do badania włączono 8491 osób (w tym 4522 kobiety) w wieku 30–74 lat (śr. 49 lat). W trakcie każdej wizyty kontrolnej chorych poddawano badaniu przedmiotowemu, pomiarom antro-

pometrycznym oraz pobierano krew w celu oznaczenia lipidogramu i glikemii. Cukrzycę definiowano jako: (i) glikemię na czczo > 126 mg/dl (kohorta *off-spring*) lub (ii) > 140 mg/dl (oryginalna kohorta *Framingham*) lub (iii) stosowanie leków hipoglikemizujących. Wszystkich uczestników obserwowano pod kątem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu. Chorobę sercowo-naczyniową definiowano jako jedno z poniższych: choroba wieńcowa (zgon z przyczyn wieńcowych, zawał serca, niewydolność wieńcowa lub dławica), choroba naczyniowo-mózgowa (udar niedokrwienny lub krwotoczny, TIA), choroba naczyń obwodowych (chromanie przestankowe) lub niewydolność serca.

Na podstawie modelu regresji Coxa oceniono dla każdej z płci wpływ czynników ryzyka na wystąpienie pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego w ciągu maksymalnie 12 lat obserwacji. Następnie opracowano funkcje matematyczne określające ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe i bezwzględne 10-letnie ryzyko CVD. W modelu Coxa zastosowano następujące zmienne towarzyszące: wiek, cholesterol całkowity, cholesterol frakcji HDL, skurczowe ciśnienie tętnicze, stosowanie leków hipotensyjnych, palenie tytoniu, cukrzyca. Uwzględniano także inne zmienne (rozkurczowe ciśnienie tętnicze, BMI, stężenie triglicerydów), które jednak nie osiągnęły znamienności statystycznej. Dołączenie do modelu stężenia cholesterolu frakcji HDL nie wpływało na jego wydajność. Ocenie poddano zdolność algorytmu do różnicowania (dyskryminacji) osób, u których wystąpi bądź nie wystąpi CVD [parametrem statystycznym określającym tę funkcję była tzw. wartość *c* (*c-statistics*)]. Oceniono także tzw. kalibrację modelu, określającą zgodność między przewidywanymi i rzeczywiście stwierdzanymi zdarzeniami w ciągu 10 lat obserwacji. Porównywano również funkcjonowanie nowego algorytmu z wcześniejszym modelem oceny ryzyka CHD (*Framingham risk score*) opracowanym przez Wilsona i wsp.

W badanej populacji u obu płci stwierdzono jednokowe występowanie i stopień nasilenia większości czynników ryzyka. Cukrzycę częściej obserwowano u mężczyzn, zaś średnie stężenie cholesterolu frakcji HDL było wyższe wśród kobiet. Stwierdzono silny wpływ wszystkich uzględnionych czynników ryzyka na wystąpienie

CVD. Funkcje opracowane dla każdej z płci cechowały się wysokimi wskaźnikami dyskryminacji i kalibracji. Zakres wartości  $c$  wynosił od 0,763 (95% CI 0,746–0,780) u mężczyzn do 0,793 (95% CI 0,772–0,8140) u kobiet. Wartość  $\chi^2$ , określająca kalibrację modelu, wyniosła 13,48 dla mężczyzn i 7,79 dla kobiet, wskazując na bardzo wysoką trafność algorytmu. Czułość modelu w przewidywaniu pierwszego epizodu CVD dla wartości szacowanego ryzyka pochodzących z najwyższego kwintyla wyniosła 49% u mężczyzn i 60% u kobiet, zaś specyficzność odpowiednio 85% i 84%. Funkcjonowanie opracowanego przez badaczy modelu było istotnie lepsze w przewidywaniu ryzyka CVD w porównaniu z wcześniejszym algorytmem ryzyka CHD autorstwa Wilsona i wsp. W poprzednim modelu wartość  $c$  była niższa [0,756 (95% CI 0,739–0,773) u mężczyzn w porównaniu z nowym modelem  $p = 0,051$  i 0,778 (95% CI 0,756–0,799) u kobiet w porównaniu z nowym modelem  $p = 0,003$ ], zaś wskaźnik kalibracji był gorszy ( $\chi^2$  32,37 u mężczyzn i 12,42 u kobiet). Oba modele charakteryzowały się podobną specyficznością, natomiast nowy algorytm miał wyższą czułość.

Ocenie poddano wpływ poszczególnych czynników ryzyka na wystąpienie różnych postaci CVD: podwyższone stężenie cholesterolu było silniej związane z rozwojem CHD lub chromania przestankowego, podwyższone skurczowe ciśnienie tętnicze z wystąpieniem udaru mózgu lub niewydolności serca, zaś palenie z chromaniem przestankowym. Wykazano dość dobre funkcjonowanie uproszczonego modelu oceny ryzyka uwzględniającego BMI (zamiast stężenia cholesterolu całkowitego i HDL): wartość  $c$  wyniosła tu 0,749 (95% CI 0,731–0,767) dla mężczyzn i 0,785 (95% CI 0,764–0,806) dla kobiet (w porównaniu z pełnym modelem wartość  $p$  dla obu płci wyniosła odpowiednio  $< 0,001$  i 0,013); wskaźnik kalibracji wyniósł 13,61 dla mężczyzn i 10,24 dla kobiet. Czułość uproszczonego modelu w przewidywaniu CVD dla wartości szacowanego ryzyka pochodzących z najwyższego kwintyla była równa 48% u mężczyzn i 58% u kobiet, zaś specyficzność odpowiednio 85% i 83%.

Choroby sercowo-naczyniowe są pierwszą co do częstotści przyczyną zgonów w populacji ogólnej. Analiza prawdopodobieństwa rozwoju CVD u danego pacjenta pozwalała ustalić sposób postępowania i wdrożyć interwencje terapeutyczne dostosowane do indywidualnego profilu ryzyka. Dotychczas opracowano kilka algorytmów oceny zarówno globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, jak i ryzyka rozwoju konkretnych postaci choroby (choroby wieńcowej, udaru mózgu itd.). Formuła *Framingham* (1976 r.) okazała się skuteczna w obu powyższych zastosowaniach, niemniej została wypracowana na podstawie ograniczonej liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych i nie uwzględniała stężenia cholesterolu frakcji HDL. Model prezentowany w omawianej pracy jest pozbawiony tych wad. Autorzy zaproponowali algorytm służący ocenie ryzyka globalnego oraz ryzyka rozwoju poszczególnych składowych spektrum chorób sercowo-naczyniowych, który okazał się dokładniejszy od poprzedniego (Wilson i wsp.) w przewidywaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych. W ostatnim czasie Ridker i wsp.

opublikowali system punktowej oceny ryzyka CVD u kobiet (tzw. Skala *Reynolds*), uwzględniający m.in. rodzinny wywiad CVD, stężenie białka C-reaktywnego i odsetek HbA<sub>1c</sub> (u chorych na cukrzycę). Być może nowy algorytm i skalę ryzyka *Reynolds* można by stosować jako 2 kolejne etapy stratyfikacji ryzyka u danego chorego. Subpopulację osób (kobiet) zidentyfikowaną za pomocą pierwszego z nich należałoby poddać bardziej szczegółowej ocenie z wykorzystaniem Skali *Reynolds*. Innym dostępnym formularzem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego jest powszechnie stosowany w Europie SCORE. Służy on przewidywaniu jedynie zdarzeń śmiertelnych, co prawdopodobnie skutkuje niedoszacowaniem całkowitego ryzyka związanego z szerokim spektrum CVD. W ostatnim czasie badacze z UK opublikowali dwie inne skale ryzyka sercowo-naczyniowego. Pierwsza z nich to skala QRISK uwzględniająca m.in. wywiad rodzinny i niski status społeczny. Została utworzona na podstawie bazy ponad miliona osób bez cukrzycy, niemniej punkty końcowe odnotowane w tej populacji nie zostały w formalny sposób potwierdzone. Wydaje się, że w populacji brytyjskiej QRISK sprawdza się lepiej w przewidywaniu ryzyka CVD niż stara formuła *Framingham* (Anderson i wsp.). Drugą skalę ryzyka (ASSIGN) opracowano na podstawie liczącej ponad 12 000 osób grupie programu *Scottish Heart Health Extended*. W ASSIGN także uwzględniono wywiad rodzinny i niski status społeczny, a skala okazała się nieznacznie dokładniejsza w szacowaniu ryzyka w porównaniu ze starą formułą *Framingham*. Autorzy omawianej pracy postulują bezpośrednie porównanie funkcjonowania opracowanego przez nich modelu ze skalami QRISK i ASSIGN. Prawdopodobnie uzględnienie dodatkowych czynników ryzyka (np. wywiad rodzinny) przyczyniłoby się do poprawy dokładności ich algorytmu w przewidywaniu ryzyka sercowo-naczyniowego.

Pacjenci z wysokim ryzykiem CVD (tj. 10-letnim ryzykiem  $> 20\%$ ) wymagają intensywnej modyfikacji czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia). Ze względu na fakt, że czynniki ryzyka są wspólne dla wszystkich chorób o podłożu miażdżycowym, w codziennej praktyce lekarskiej uzasadnione jest szacowanie globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ocena powinna być okresowo powtarzana w celu monitorowania efektów interwencji podjętych w ramach prewencji pierwotnej CVD. Należy brać pod uwagę także inne, nieuwzględnione w modelu czynniki ryzyka, takie jak otyłość brzuszna, elektrokardiograficzne cechy przerostu lewej komory, stężenie triglicerydów i rodzinny wywiad wczesnego występowania CVD.

Podsumowując, w pracy zaprezentowano nowy, wieloczynnikowy algorytm służący ocenie ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego i ryzyka wystąpienia poszczególnych składowych spektrum chorób sercowo-naczyniowych. Ze względu na prostotę algorytm nadaje się do stosowania w codziennej praktyce lekarskiej. Ocena stopnia ryzyka CVD powinna stanowić element rutynowej diagnostyki i punkt wyjścia przy podejmowaniu decyzji o zasadności, rodzaju oraz agresywności interwencji podejmowanych w ramach prewencji pierwotnej CVD.

## Wpływ przewlekłej choroby nerek na funkcję płytek krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą wieńcową

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-04-16

### Źródło informacji:

Angiolillo DJ, Bernardo E, Capodanno D i wsp. Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1139–1146

### Autor doniesienia:

Aleksandra Cegiel

Przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*) dotyka znaczną część osób po 65. roku życia i jest niezależnym czynnikiem prognostycznym występowania zawału serca (MI, *myocardial infarction*), udaru i wszystkich przyczyn zgonu. Co ważne, wśród pacjentów z CKD obserwuje się zwiększone ryzyko niekorzystnych zdarzeń po przeszłokrwotycznej angioplastyce wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*), włączając zakrzepicę w stenocie. Niedawne doniesienia dotyczące badań prowadzonych z użyciem placebo sugerują, że funkcja nerek może wpływać na skuteczność kliniczną kłopidogrelu. Co istotne, wyniki leczenia pacjentów z CKD za pomocą kłopidogrelu są gorsze w porównaniu z wynikami pacjentów z zachowaną prawidłową funkcją nerek. Zaproponowano hipotezę, że pacjenci z CKD charakteryzują się zmniejszonym efektem antyagregacyjnym indukowanym kłopidogrelem.

Cukrzyca typu 2 (DM, *diabetes mellitus*) jest kluczowym czynnikiem ryzyka wystąpienia CKD i szacuje się, że odpowiada za blisko połowę przypadków schyłkowego stadium choroby nerek w Stanach Zjednoczonych. Pewne badania pokazały, że DM wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności kłopidogrelu. Nie zbadano jednak do tej pory, czy za zmiany w efekcie antyagregacyjnym w populacji chorych na DM odpowiada właśnie nieprawidłowa funkcja nerek. Celem prezentowanego badania było ustalenie wpływu funkcji nerek na profil farmakodynamiczny u pacjentów z DM i chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*), przyjmujących kwas acetylosalicylowy (ASA), z terapią wspomagającą kłopidogrelem.

W badaniu wzięło udział 306 pacjentów z DM i stabilną CAD po przebytych PCI, którzy przez co najmniej 30 dni stosowali podwójną terapię antyagregacyjną (100 mg/dzień ASA i 75 mg/dzień kłopidogrelu). Przewlekłą chorobę nerek sklasyfikowano jako łagodną [kłęrens kreatyniny (KK) 60–89 ml/min], umiarkowaną (KK 30–59 ml/min) i ciężką (KK < 30 ml/min). Ze względu na małą liczbę pacjentów z ciężką CKD zostali oni włączeni do grupy umiarkowanej/ciężkiej CKD (KK < 60 ml/min). W prezentowanym badaniu chorych podzielono na dwie grupy ze względu na brak lub obecność umiarkowanej/ciężkiej CKD. Taki podział jest zgodny z obserwacjami klinicznymi, które pokazują różnice w wynikach działania terapii przeciwplateletowej u pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek. Przeprowadzono również analizę z uwzględnieniem trzech grup [prawidłowa funkcja nerek (KK > 90 ml/min), łagodna CKD, umiarkowana/ciężka CKD]

w celu ustalenia liniowości wpływu funkcji nerek na profil funkcji płytek krwi.

Funkcja płytek była oceniana przy użyciu agregometrii świetlnej (LTA, *light transmission aggregometry*), a reaktywności płytek oznaczono za pomocą cytometrii przepływowej. LTA prowadzono z użyciem 20  $\mu$ mol/l ADP i/lub kolagenu (6  $\mu$ g/ml). Maksymalna agregacja płytek była oznaczana po 6 minutach. Wysoką reaktywność plateletową (HPPR, *high post-treatment platelet reactivity*) zdefiniowano jako górny kwartyl maksymalnej agregacji płytek. Oceniano związek między funkcją nerek a agregacją płytek indukowaną ADP (HPPR-ADP), kolagenem (HPPR-COLL) oraz ADP i kolagenem.

Pośród 306 pacjentów 84 miało umiarkowaną/ciężką CKD. W porównaniu z drugą grupą, częściej były to kobiety, wiek pacjentów był wyższy, CAD obejmowała więcej naczyń, a wskaźnik masy ciała i hematokryt były niższe. Do grupy bez umiarkowanej/ciężkiej CKD zaklasyfikowano 222 pacjentów.

Maksymalna agregacja płytek indukowana ADP wyznaczona dla całej badanej populacji wyniosła  $54 \pm 15\%$ , a wynik przedstawiał się w formie krzywej rozkładu normalnego, co wskazuje na szeroką zmienność w efekcie przeciwplateletowym kłopidogrelu. Pacjenci z umiarkowaną/ciężką CKD wykazywali znacząco wyższą agregację płytek w porównaniu z drugą grupą badanych ( $60 \pm 13\%$  v.  $52 \pm 15\%$ ;  $p = 0,001$ ). Punkty odcięcia dla dolnego kwartylu, mediany i górnego kwartylu wynosiły odpowiednio 44%, 56% i 63%. Górny kwartyl obejmował pacjentów z HPPR-ADP. Agregacja indukowana ADP wynosiła  $35 \pm 9\%$ ,  $51 \pm 3\%$ ,  $59 \pm 2\%$  i  $71 \pm 7\%$ , odpowiednio od najniższego kwartyla ( $p < 0,001$ ); w grupie HPPR-ADP wynosiła  $71 \pm 7\%$ , a w grupie nie-HPPR-ADP  $48 \pm 12\%$  ( $p < 0,001$ ).

Maksymalna agregacja wywołana kolagenem wynosiła  $43 \pm 20\%$  dla ogólnej populacji badanych i była znacząco wyższa u osób z umiarkowaną/ciężką CKD w porównaniu z drugą grupą ( $49 \pm 20\%$  v.  $41 \pm 20\%$ ;  $p = 0,004$ ). Punkty odcięcia dla dolnego kwartylu, mediany i górnego kwartylu wynosiły odpowiednio 29%, 42% i 59%. W odpowiednich kwartylach agregacja wynosiła  $17 \pm 8\%$ ,  $37 \pm 4\%$ ,  $51 \pm 5\%$  i  $68 \pm 9\%$  ( $p < 0,001$ ); w grupie HPPR-COLL wynosiła  $68 \pm 9\%$ , a w grupie nie-HPPR-COLL  $35 \pm 15\%$  ( $p < 0,001$ ).

Agregacja płytek indukowana kolagenem była wyższa u pacjentów z i bez HPPR-ADP (odpowiednio  $57 \pm 18\%$  v.  $39 \pm 19\%$ ;  $p < 0,001$ ). Podobnie, agregacja płytek indukowana ADP była wyższa u pacjentów z i bez HPPR-COLL ( $65 \pm 13\%$  v.  $50 \pm 14\%$ ,  $p < 0,001$ ). Wśród pacjentów z HPPR-ADP u 57,9% stwierdzono HPPR-COLL, a wśród pacjentów z HPPR-COLL u 57,1% zanotowano HPPR-ADP. Pacjenci z HPPR-(ADP + COLL) (14,4% całej populacji badanej) charakteryzowali się znacząco wzmożoną agregacją płytek indukowaną ADP ( $74 \pm 8\%$  v.  $51 \pm 13\%$ ;  $p < 0,001$ ) i kolagenem ( $69 \pm 9\%$  v.  $39 \pm 18\%$ ;  $p < 0,001$ ). Markery aktywacji płytek były konsekwentnie podwyższone u pacjentów z HPPR-ADP, HPPR-COLL i HPPR-(ADP + COLL).



Analiza wykazała znacząco niższą agregację płytek u pacjentów z prawidłową funkcją nerek w porównaniu z łagodną i umiarkowaną/ciężką CKD (indukowana ADP:  $p = 0,001$ , indukowana kolagenem:  $p = 0,016$ ). Porównanie agregacji płytek u pacjentów z prawidłową funkcją nerek w porównaniu z łagodną CKD nie wykazało znaczących różnic.

U osób z umiarkowaną/ciężką CKD częściej niż u pacjentów bez umiarkowanej/ciężkiej CKD występowała HPPR-ADP (35,7% v. 20,8%, OR: 2,1; 95% CI: 1,2–3,7;  $p = 0,007$ ). Po uwzględnieniu czynników potencjalnie zakłócających wyniki umiarkowana/ciężka CKD pozostała znacząco związana z HPPR-ADP (skorygowany OR: 3,8; 95% CI: 1,7–8,5;  $p = 0,001$ ). Stosowanie inhibitorów pompy protonowej (skorygowany OR: 2,78; 95% CI: 1,36–5,71;  $p = 0,005$ ) również znacząco łączy się z występowaniem HPPR-ADP. Podobnie, obserwowano wyższe wskaźniki umiarkowanej/ciężkiej CKD u pacjentów

z HPPR-COLL (33,3% v. 22,1%, OR: 1,8; 95% CI: 1,0–3,1;  $p = 0,043$ ; skorygowany OR: 2,4; 95% CI: 1,1–5,4;  $p = 0,029$ ) i u pacjentów z HPPR-(ADP + COLL) (23,8% v. 10,8%; OR: 2,6; 95% CI: 1,3–5,0;  $p = 0,004$ ; skorygowany OR: 3,3; 95% CI: 1,3–8,4;  $p = 0,01$ ).

Umiarkowana/ciężka CKD jest związana z większą reaktywnością płytek krwi z porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją nerek/łagodną CKD. Zwłaszcza u chorych z klirens kreatyniny  $< 60$  ml/min stwierdzono 4-krotny wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia wysokiej reaktywności płytek po stymulacji ADP i ponad 2-krotny po zastosowaniu kolagenu.

Podsumowując, u pacjentów z DM i CAD przyjmujących podtrzymującą terapię ASA i kłopidogrelem, zaburzenia funkcji nerek wiążą się ze zmniejszeniem efektu przeciwpłytkowego kłopidogrelu, a także z większym występowaniem HPPR.

## Kardiomiopatia poantracyklinowa — czy jest groźna i czy daje się leczyć?

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-04-16

### Źródło doniesienia:

Cardinale D, Colombo A, Lamantia G i wsp. Anthracycline induced cardiomyopathy — clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 213–220

### Autorka doniesienia:

Katarzyna Wołkowska

Kardiomiopatia poantracyklinowa (AC-CMP, *anthracycline induced cardiomyopathy*) jest jedną z przyczyn uszkodzenia serca u chorych po leczeniu cytostatykami. Jej częstość, przebieg i odpowiedź na obecnie stosowane leczenie niewydolności serca nie są jak dotąd dostatecznie zbadane.

Na podstawie niewielkiej liczby danych ocenia się, że AC-CMP odpowiada za około 5% przypadków kardiomiopatii. Z kolei u ponad 50% chorych leczonych antracyklinami w obserwacji odległej po 10–20 latach stwierdza się jakiś stopień uszkodzenia serca, a u 5% z nich rozwinięta jest jawna niewydolność serca. W porównaniu z innymi formami CMP, AC-CMP wiąże się z wyjątkowo złym rokowaniem, ze śmiertelnością w ciągu 2 lat sięgającą według niektórych autorów 60% i złą odpowiedzią na typowe leczenie niewydolności serca. Jednak dane te pochodzą w większości z opisu pojedynczych przypadków lub opierają się na starych badaniach, w których w standardowej terapii niewydolności serca stosowano diuretyki i digoksyne.

Celem przedstawianej pracy była prospektywna ocena dużej grupy chorych z bezobjawowym uszkodzeniem serca i niewydolnością serca spowodowaną AC-CMP.

W *European Institute of Oncology* w Mediolanie w latach 2000–2008 do badania włączano kolejnych chorych z obniżeniem frakcji wyrzutowej (LVEF)  $\leq 45\%$  z powo-

du AC-CMP w wieku  $> 18$  lat. Kryteriami włączenia były: LVEF  $\leq 45\%$ , po wykluczeniu innej przyczyny uszkodzenia serca niż chemioterapia. U osób z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej lub zapisem EKG sugerującym niedokrwienie przed włączeniem do badania wykonywano elektrokardiograficzny test wysiłkowy lub farmakologiczne próby obciążeniowe, koronarografię lub CT z oceną tętnic wieńcowych. Kryteriami wykluczającymi były: przeciwwskazania do leczenia inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami, rozpoczęta wcześniej terapia lekami z tych grup, przebyta chemioterapia w schematach bez antracyklin, przewlekła choroba nerek w stadium  $\geq 4$ , przewidywana długość życia z przyczyn onkologicznych  $< 1$  roku.

Jak najszybciej po stwierdzeniu zaburzeń włączano do leczenia enalapril w dawce początkowej 2,5–5 mg/24 h, zwiększanej stopniowo do 20 mg/24 h lub dawki maksymalnej tolerowanej. Karwedilol stosowano u chorych otrzymujących  $\geq 5$  mg enalaprilu w dawce początkowej 6,25 mg/24 h, zwiększanej stopniowo do dawki 50 mg/24 h lub maksymalnej tolerowanej. Dodatkowe leczenie diuretykami, lekami antyarytmicznymi, przeciwkrzepliwymi pozostawało w gestii lekarza prowadzącego chorego.

Frakcja wyrzutowa była oceniana echokardiograficznie przy włączeniu do badania, potem co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, następnie co 3 miesiące przez 2 lata, a następnie co pół roku. Za odpowiedź na leczenie uznawano wzrost LVEF do 50%, za częściową odpowiedź wzrost wartości LVEF  $\geq 10\%$ , ale poniżej limitu 50%. Odnotowywano również najważniejsze kardiologiczne zdarzenia niepożądane, do jakich doszło podczas leczenia. Pierwotnym punktem końcowym była zmiana LVEF pod wpływem terapii, zaś dodatkowymi punktami końcowymi — wystąpienie kardiologicznych zdarzeń niepożądanych: nagłego zgonu, zgonu z przyczyn sercowych, obrzęku płuc, jawnej niewydolności serca wymagającej hospitalizacji, arytmii zagrażających życiu, zaburzeń przewodzenia wymagających implantacji układu stymulującego.

Ostatecznie do badania włączono 201 chorych. Średnia wieku wynosiła  $53 \pm 12$  lat, 149 osób w badanej grupie stanowiły kobiety. W klasie NYHA I i II było łącznie 74% pacjentów, 26% miało objawy niewydolności serca w III i IV klasie NYHA. Wyjściowa (sprzed chemioterapii) LVEF była znana u 74% chorych i wynosiła około 60%. Średni czas od chemioterapii do rozpoczęcia leczenia niewydolności serca wyniósł 4 miesiące (4–14 miesięcy), LVEF w momencie rozpoczęcia leczenia wynosiła  $41 \pm 5\%$  w grupie chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie niewydolności serca,  $28 \pm 4\%$  w grupie częściowej odpowiedzi na terapię i  $38 \pm 7\%$  w grupie chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. Różnice te były istotne statystycznie ( $p < 0,001$ ). Średni okres obserwacji wynosił około 3 lat ( $36 \pm 27$  miesięcy). U 35% chorych włączono wyłącznie enalapril ( $11 \pm 7$  mg/24 h) z powodu objawowej hipotonii, bradykardii, znacznego wyniszczenia. Pozostali chorzy otrzymali średnio  $12 \pm 6$  mg/24 h enalaprilu i  $14 \pm 7$  mg/24 h karwedilolu. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 85 chorych (42%), 26 (13%) częściowo odpowiedziało na leczenie, u 90 (45%) nie stwierdzono zdefiniowanej poprawy w zakresie LVEF; LVEF wyniosła w tych grupach odpowiednio  $55 \pm 3\%$ ,  $44 \pm 4\%$ ,  $38 \pm 8\%$  ( $p < 0,001$ ). Pełną odpowiedź na leczenie niewydolności serca, jeżeli była obecna, uzyskiwano w ciągu  $7 \pm 4$  miesięcy od rozpoczęcia leczenia niewydolności serca. Częstość odpowiedzi sukcesywnie spadała w miarę wydłuża-

nia czasu od zakończenia chemioterapii do włączenia leczenia. W przypadku opóźnienia  $> 6$  miesięcy nie obserwowano normalizacji LVEF. Wyjściowe (przed rozpoczęciem leczenia AC) LVEF, częstość występowania choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hiperlipidemii, nie różniły się istotnie u osób odpowiadających i nieodpowiadających na terapię. Również rodzaj i łączna dawka antybiotyku antrycynowego stosowanego w chemioterapii nie miały istotnego znaczenia. W analizie wieloczynnikowej czas od zakończenia chemioterapii do rozpoczęcia leczenia niewydolności serca (OR 3,9; 95% CI 2,7–5,7;  $p < 0,0001$ , dla każdego 2-krotnego wydłużenia czasu) i klasa III i IV według NYHA w momencie włączania do badania (OR 8,7; 95% CI 3,0–25;  $p < 0,0001$ ) były jedynymi niezależnymi czynnikami ryzyka braku odpowiedzi na leczenie. U osób odpowiadających na terapię stwierdzano niższą łączną częstość kardiologicznych zdarzeń niepożądanych niż u osób częściowo i w ogóle nieodpowiadających na leczenie (odpowiednio 5%, 31% i 29%;  $p < 0,001$ ).

Na podstawie uzyskanych danych autorzy wnioskują, że u chorych z AC-CMP można osiągnąć normalizację LVEF i redukcję zdarzeń sercowych pod warunkiem wczesnego wykrycia uszkodzenia serca i szybkiego włączenia leczenia niewydolności serca. Jest to jak dotąd badanie obejmujące największą liczbę chorych z AC-CMP, perspektywne, oceniające terapię niewydolności serca zgodnie z aktualnymi standardami.

## Polimorfizm białka przenoszącego estry cholesterolu i jego związek z działaniem inhibitorów CETP

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-04-16

### Źródło informacji:

Sofat R, Hingorani AD, Smeeth L i wsp. Separating the mechanism-based and off-target actions of cholesteryl ester transfer protein inhibitors with CETP gene polymorphism. *Circulation* 2010; 5: 52–62

### Autor doniesienia:

Małgorzata Wojciechowska

Wykazano, że niskie stężenie cholesterolu HDL jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej i jej powikłań. Z kolei zwiększenie stężenia cholesterolu HDL, ze względu na przeciwmiażdżycowe działanie tej frakcji cholesterolu, wydaje się zmniejszać to ryzyko. Jedną z metod zwiększania stężenia cholesterolu HDL jest stosowanie leków z grupy inhibitorów białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP, *cholesteryl ester transfer protein*). CETP jest glikoproteiną uczestniczącą w śródnaczyniowym metabolizmie cholesterolu HDL. Białko to jest odpowiedzialne za transport estrów cholesterolu z frakcji HDL do lipoprotein zawierających apolipoproteinę B, czyli LDL i VLDL. Duża aktywność CETP wiąże się z niskim stężeniem cholesterolu HDL.

Wykazano, że istnieje polimorfizm dla genu kodującego białko CETP; zarówno stężenie, jak i aktywność białka CETP zależą od posiadanych alleli genu.

Niestety wyniki dużego badania klinicznego (ILLUMINATE) z torcetrapibem, pierwszym badanym inhibitorem CETP, wykazały, że łączne zastosowanie torcetrapibu i atorwastatyny w porównaniu z leczeniem samą atorwastatyną, mimo że prowadzi do zwiększenia stężenia cholesterolu HDL we krwi, powoduje jednak istotny wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego (badanie przerwano). Analiza danych badania ILLUMINATE, a także wyniki innych badań i eksperymentów wskazują na to, że wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego w przebiegu terapii torcetrapibem może się wiązać z hipertensyjnym działaniem tego leku, co przypisuje się wywoływanej przez torcetrapib aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Ponieważ trwają obecnie zaawansowane badania nad co najmniej 2 innymi lekami z grupy inhibitorów CETP (anacetrapib i dalcetrapib), autorom niniejszego doniesienia wydało się ważne, aby odpowiedzieć na pytanie, czy obserwowany podczas terapii torcetrapibem wzrost ciśnienia krwi jest związany z głównym mechanizmem działania tego leku, czyli z hamowaniem białka CETP (i w związku z tym jest wspólny dla całej grupy leków), czy wynika jedynie z indywidualnych właściwości torcetrapibu (*off target effect*).

Jak wspomniano, stężenie i aktywność białka CETP zależą od posiadanych alleli genu dla CETP. I tak, w przypadku homozygot B1 mamy do czynienia z dużym stężeniem i aktywnością białka CETP, zaś w przypadku homozygot B2 jest odwrotnie — stężenie i aktywność białka CETP są niskie. Wartości te u heterozygot osiągają wartości pośrednie. Autorzy omawianej pracy wyszli z założenia, że w sytuacji niskiego stężenia i małej aktywności białka CETP, czyli w przypadku homozygot B2, mamy do czynienia jakby z tylko „czystym” efektem inhibicji białka, pozbawionym ewentualnych dodatkowych działań związanych z indywidualnymi cechami leku (wynikającymi na przykład z budowy chemicznej). Analizując zatem zależność między posiadanymi allelami genu dla CETP, stężeniami lub aktywnością białka CETP a obserwowanymi wartościami ciśnienia tętniczego, można się dowiedzieć, czy istnieje między nimi jakakolwiek zależność oraz czy w związku z tym hamowanie działania białka CETP przez torcetrapib i inne inhibitory CETP może wywierać efekt hipertensyjny.

Autorzy poddali analizie 7 badań klinicznych dotyczących wpływu torcetrapibu na profil lipidowy i ciśnienie tętnicze oraz przeprowadzili analizę tych badań genetycznych, w których oceniano zależność między polimorfizmem genu dla białka CETP a przynajmniej jednym z wymienionych: lipidogramem, stężeniem lipoprotein apoA1 i apoB lub ciśnieniem tętniczym.

Na podstawie 3 badań klinicznych z torcetrapibem wykazano, że wraz ze wzrostem dawki stosowanego torcetrapibu w przedziale 10–240 mg/d. zwiększały się osiągane podczas leczenia stężenia cholesterolu HDL i jego poszczególnych frakcji (HDL2 i HDL3). Analiza danych wykazała istnienie liniowej zależności między dawką przyjmowanego leku a osiąganym stężeniem cholesterolu HDL; nie obserwowano efektu nasycenia.

Z kolei na podstawie 4 innych badań (w tym badania ILLUMINATE) wykazano, że torcetrapib wpływa na wszystkie frakcje lipidowe i lipoproteiny. Okazało się, że podczas leczenia za pomocą 60 mg torcetrapibu (w połączeniu z atorwastatiną) stężenie cholesterolu HDL wzrasta średnio o 0,78 mmol/l (95% CI 0,68–0,87), stężenie apoA-I o 0,30 g/l (95% CI 0,30–0,31), a cholesterolu całkowitego o 0,18 mmol/l (95% CI 0,10–0,25). Z kolei redukcji ulega: stężenie cholesterolu LDL o 0,54 mmol/l (95% CI 0,43–0,64), triglicerydów o 0,12 mmol/l (95% CI 0,07–0,18) i apoB o 0,11 g/l (95% CI 0,10–0,11). Ponadto wykazano, że przyjmowanie torcetrapibu w dawce 60 mg/d. prowadzi do wzrostu zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia krwi odpowiednio o 4,47 mm Hg (95% CI 4,10–4,84) i 2,08 mm Hg (95% CI 1,84–2,31). Aktywność układu RAA oceniano jedynie w badaniu ILLUMINATE: wzrostowi ciśnienia tętniczego towarzyszyło obniżenie stężenia potasu, a zwiększone stężenie sodu i aldosteronu.

Ponieważ analiza badań klinicznych wykazała istnienie ścisłej liniowej zależności między dawką przyjmowanego torcetrapibu a osiąganym w trakcie leczenia zwiększeniem stężenia cholesterolu HDL, autorzy przyjęli, że ta zależność (liniowa) ma miejsce również w przypadku wpływu torcetrapibu na pozostałe frakcje cholesterolu oraz na skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze.

Jeśli chodzi o badania genetyczne, to analizie poddano 31 badań, w których łącznie uczestniczyło 67 687 pacjentów. Na podstawie 8 z nich wykazano, że istnieje ścisła zależność między zarówno stężeniem, jak i aktywnością białka CETP a posiadanymi allelami genu: pacjenci będący homozygotami B2 charakteryzowali się znacznie mniejszym stężeniem białka CETP i mniejszą jego aktywnością niż homozygoty B1. Na podstawie wszystkich 31 badań genetycznych wykazano, że homozygoty B2 wyróżniało wyższe niż u homozygot B1 stężenia cholesterolu HDL o 0,13 mmol/l (95% CI 0,11–0,14), cholesterolu całkowitego o 0,05 mmol/l (95% CI 0,03–0,007) i apoA1 o 0,06 g/l (95% CI 0,05–0,08) oraz mniejsze stężenia cholesterolu LDL o –0,03 mmol/l (95% CI od –0,05 do –0,01), triglicerydów o –0,06 mmol/l (95% CI od –0,10 do –0,02) i apoB o –0,02 g/l (95% CI od –0,03 do –0,01). Wartości poszczególnych frakcji lipidowych i lipoprotein u heterozygot osiągały wartości pośrednie między grupami homozygotycznymi B1 i B2.

Wiedząc o wynikającej z badań klinicznych liniowej zależności między dawką torcetrapibu a uzyskanym wzrostem stężenia cholesterolu HDL, ustalono, że homozygoty B2 to tacy pacjenci, jak leczeni dawką 9,7 mg torcetrapibu (95% CI 8,18–11,41 mg), a heterozygoty B1B2 to tacy pacjenci, jak otrzymujący 4,5 mg leku (95% CI 3,71–5,38 mg); w przełożeniu na dostępne dawki uzyskano odpowiednio 10 mg i 5 mg. Jeśli stężenie i aktywność białka CETP miałyby wpływ na ciśnienie tętnicze, to w przypadku homozygot B2 wartości ciśnień powinny być porównywalne do wartości obserwowanych u pacjentów stosujących 10 mg torcetrapibu. Ponieważ znano wpływ dawki 60 mg torcetrapibu na wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (dane uzyskane z analizy badań klinicznych), pamiętając o liniowej zależności między dawką leku a efektem, wyliczono, że hipotetyczna siła działania dawki 10 mg torcetrapibu na skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze powinna wynieść odpowiednio 0,72 mm Hg (95% CI 0,60–0,87 mm Hg) i 0,33 mm Hg (95% CI 0,27–0,41 mm Hg). W 22 badaniach genetycznych (łącznie 58 948 uczestników), w których oceniano zależność między posiadanymi allelami białka CETP a skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym, nie obserwowano istotnych różnic ani pod względem skurczowego, ani rozkurczowego ciśnienia krwi, bez względu na genotyp. Na przykład średnia różnica między grupami homozygotycznymi wyniosła 0,16 mm Hg (95% CI od –0,28 do 0,60) i –0,04 mm Hg (95% CI od –0,36 do 0,28) dla odpowiednio ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Nie obserwowano również różnic w stężeniu sodu czy potasu (co pośrednio mówi o aktywności układu RAA).

W podsumowaniu autorzy zwracają uwagę, że udało się wykazać zależność między posiadanymi allelami genu dla białka CETP a jego stężeniem we krwi i aktywnością. Ponadto okazało się, że istnieje zależność między posiadanymi allelami białka CETP a stężeniami wszystkich frakcji lipidowych i lipoprotein. Takiej zależności nie wykazano pomiędzy zestawem alleli a ciśnieniem krwi. Wniosek z przedstawianej pracy jest taki, że obserwowany podczas terapii torcetrapibem wzrost ciśnienia tętniczego nie ma związku z inhibicją białka CETP. Działanie to prawdopodobnie wynika z indywidualnych właściwości torce-

trapibu i nie musi się przekładać na inne leki z tej grupy. Informacja ta ma duże znaczenie, jeśli chodzi o rozwój badań nad kolejnymi lekami z grupy inhibitorów CETP.

Na koniec autorzy podkreślają, że obserwowane podczas terapii torcetrapibem zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe wcale nie musi wynikać ze zwiększonej aktywności układu RAA i zwiększonego ciśnienia tętniczego krwi. Możliwe, że powstało podczas terapii torcetra-

pibem nowe cząstki HDL nie spełniają prawidłowo swych funkcji.

Jeśli chodzi o ograniczenia pracy, to warto wspomnieć, że obserwowaną liniową zależność między rosnącymi dawkami torcetrapibu a uzyskiwanymi stężeniami HDL przełożono także na pozostałe frakcje cholesterolu i na efekt hipertensyjny, co wcale nie musi odpowiadać rzeczywistości.

## Czy u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową PCI skuteczniej znosi objawy dławicowe niż sama farmakoterapia? Wyniki metaanalizy

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-04-16

### Źródło doniesienia:

Wijeyesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM i wsp. *Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. Ann Intern Med* 2010; 152: 370–379

### Autor doniesienia:

Jan Ciszewski

Przeszkórna interwencja wieńcowa (PCI) stanowi ważny element w terapii stabilnej choroby wieńcowej. Dotychczasowe metaanalizy porównujące jej skuteczność z samą farmakoterapią skupiały się na twardych punktach końcowych, takich jak: zgon, zawał serca, udar czy rewaskularyzacja. Wykazywały one brak korzyści z dołączenia PCI do standardowej farmakoterapii. Z tego powodu jednym z ważniejszych celów terapeutycznych podczas wykonywania przeszskórnej interwencji wieńcowej u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową jest obecnie zmniejszenie dolegliwości bólowych. Celem autorów omawianej pracy było przeprowadzenie systematycznego przeglądu i zsumowanie wyników badań osób ze stabilną chorobą wieńcową porównujących skuteczność zniesienia dolegliwości dławicowych poprzez przeprowadzenie PCI v. poprzez zastosowanie jedynie farmakoterapii.

Źródłami dla omawianej metaanalizy były publikacje dostępne w bazach: The Cochrane Library (1993 do czerwca 2009), EMBASE (1980 do czerwca 2009), MEDLINE (1950 do czerwca 2009). Przeszukiwało je dwóch niezależnych badaczy. Do analizy włączano próby z randomizacją i grupą kontrolną, przeprowadzone u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i porównujące dwie strategie terapeutyczne: PCI + farmakoterapia v. sama farmakoterapia. Analizowano dane dotyczące podstawowej charakterystyki pacjentów, sposobu przeprowadzenia badania i wyników. W sumowaniu danych używano modelu losowego (DerSimonian–Laird random effects model). Do metaanalizy włączono 14 prac (7818 pacjentów). Większość badanych stanowili mężczyźni z prawidłową frakcją wyrzutową serca; istotny odsetek stanowiły osoby z małym nasileniem dolegliwości dławicowych: CCS 0–1.

Zastosowanie PCI wiązało się z częstszym ustąpieniem dolegliwości bólowych w grupie poddanej PCI (73% chorych v. 63,9% pacjentów stosujących wyłącznie farmakoterapię; OR: 1,69; 95% CI: 1,24–2,30;  $p < 0,001$ ). Zaobserwowano jednak istotną heterogeniczność badań poddanych analizie ( $p < 0,001$ ;  $I^2 = 72,2\%$ ).

Podczas analizy w podgrupach wykazano największy efekt zastosowania PCI wśród badań starszych. Dla badań przeprowadzonych przed 1995 rokiem OR wynosiło: 3,38 (95% CI: 1,89–6,04;  $p < 0,001$ ). Dla badań z lat 1995–2000 OR było równe 1,72 (95% CI: 1,11–2,66;  $p = 0,01$ ). W badaniach przeprowadzonych po 2000 roku efekt ten był nieistotny: OR 1,13 (95% CI: 0,76–1,68;  $p = 0,54$ ). W analizie metaregresji zaobserwowano odwrotną relację między dodatkowym korzystnym efektem osiąganym dzięki PCI a liczbą zastosowanych w leczeniu leków zgodnych z *Evidence-Based Medicine* (EBM) (włączono do nich: kwas acetylosalicylowy, beta-adrenolityki, inhibitory ACE, statyny);  $p = 0,021$ . W nowszych badaniach, w których leki zgodne z EBM wykorzystywano częściej, pozytywny efekt PCI był zmniejszony. Dołączenie do terapii 1 leku z tej grupy wiązało się ze średnim zmniejszeniem przewagi PCI nad samą farmakoterapią o 31% (95% CI: 14–45%).

Istotnymi ograniczeniami badania jest brak informacji o dawkowaniu leków i ich *compliance* oraz bardzo niski odsetek zastosowania stentów powlekanych (zastosowane tylko w 2 badaniach z częstością 2,6% i 8%). W analizie nie brano pod uwagę intensywności i jakości farmakoterapii przeciwdławicowej. Jednak, zdaniem autorów, analizowaną zgodność zastosowanej farmakoterapii z EBM należy traktować jako miernik agresywności całej farmakoterapii, w tym intensywności leczenia przeciwdławicowego.

Przedstawione wyniki wskazują, że zastosowanie PCI u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową wiązało się ze skuteczniejszym zniesieniem dolegliwości dławicowych, jednak w najnowszych badaniach, w których stosowano leczenie poparte EBM, efekt ten był zmniejszony. Sugeruje to dużą rolę terapii zgodnej z EBM. Przed zaproponowaniem pacjentowi ze stabilną chorobą wieńcową zabiegu PCI w celu zniesienia dolegliwości bólowych zasadne wydaje się wcześniejsze rozważenie zintensyfikowania farmakoterapii.