

# Przegląd Doniesień Naukowych

## Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego



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

Nr 4, kwiecień 2010

### Preparaty ziołowe w chorobach układu sercowo-naczyniowego — czy zawsze bezpieczne

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-03-08

#### Źródło informacji:

Ara T, Viqar M, Arshad J. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 515–525

#### Autor doniesienia:

Tomasz Rywik

Ziołowe środki lecznicze były stosowane od tysięcy lat w państwach Wschodu, a w ostatnich latach zyskują coraz większą popularność w krajach zachodnich. Ocenia się, że około 15 mln osób w Stanach Zjednoczonych stosuje środki ziołowe lub wysokie dawki witamin, a częstość wizyt u tzw. specjalistów medycyny alternatywnej (MA) przewyższa częstość wizyt u lekarzy podstawowej opieki medycznej. Środki MA są powszechnie uznawane za bezpieczniejsze i skuteczniejsze niż leki receptariuszowe. Środki ziołowe są traktowane jako produkty żywnościowe i w związku z tym nie są poddawane takim samym regulacjom jak tradycyjne leki. Mimo że preparaty ziołowe są postrzegane jako środki naturalne, a co się z tym wiąże — bezpieczne, mogą jednak powodować zagrażające życiu objawy uboczne. Ocenia się, że obecnie miliony osób jest narażonych na zagrażające zdrowiu interakcje, zwłaszcza w przypadku produktów złożonych. W omawianej pracy autorzy opisują najczęściej stosowane środki MA ze zwróceniem szczególnej uwagi na oddziaływanie na układ sercowo-naczyniowy i potencjalne interakcje z lekami kardiologicznymi. Dziurawiec (*ST John's wort*) należy do najpopularniejszych preparatów ziołowych stosowanych w depresji, zaburzeniach snu lub w zakażeniach wirusowych. Należy podkreślić, że indukuje cytochrom P450, zwłaszcza CYP3A4,

który bierze udział w metabolizmie około 50% leków receptariuszowych. Dlatego też jego stosowanie może prowadzić do obniżenia biodostępności innych leków, redukując ich efektywność i narażając chorego na powikłania sercowo-naczyniowe. Opisywano przypadki obniżenia stężeń estradiolu, indinawiru czy też cyklosporyny. Znane są przypadki chorych po transplantacji, u których doszło do obniżenia stężenia cyklosporyny o 50%, a w niektórych przypadkach do odrzucania przeszczepu. Ponadto stosowanie dziurawca z warfaryną prowadzi do zmniejszenia skuteczności leczenia przeciwkrzepliwego, grożąc powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi, a także do obniżenia stężeń naparstnicy. Kolejnym lekiem ziołowym jest serdecznik (*motherwort*) stosowany jako środek sedatywny i rozkurczowy, ale także jako preparat hipotensyjny i diuretyczny. Podawany dożylnie może zmniejszać agregację i obniża stężenie fibrynogenu. Żeń-szeń (*ginseng*) jest reklamowany m.in. jako preparat wzmagający odporność i zwiększający potencję seksualną. Jednocześnie środek ten może zarówno podwyższać, jak i obniżyć ciśnienie tętnicze. Duże ilości żeń-szenia mogą prowadzić do nadciśnienia tętniczego, zmian osobowościowych i biegunek. Stosowany łącznie z warfaryną obniża czas protrombinowy. Możliwy jest także wzrost stężeń naparstnicy. Stosowanie preparatów żeń-szenia może również prowadzić do efektów estrogenopodobnych. Żeń-szeń nie powinien być stosowany przez kobiety w ciąży, ponieważ znane są przypadki zgonów noworodków, których matki przyjmowały te środki. Miłorząb dwukłapowy (*ginkoba*) jest zalecany m.in. w chorobach sercowo-naczyniowych, depresji lub demencji. Wstępne dane wskazywały na poprawę funkcji poznawczych, jednak bardziej szczegółowe badania nie potwierdziły jego przydatności. Obecnie trwa badanie oceniające skuteczność tego środka w zapobieganiu demencji. Stoso-

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)

wanie miłorzębu z lekami przeciwplatekowymi lub przeciwkrzepliwymi zwiększa ryzyko krwawień. Natomiast poprzez indukcję cytochromu P450 zmniejsza on skuteczność nikardipiny. Jednym z najstarszych środków jest czosnek. Powszechnie jest uważany za skuteczny w leczeniu infekcji czy też w zapobieganiu miażdżycy lub obniżający ciśnienie tętnicze. Jednak wyniki randomizowanych badań nie potwierdziły jego działania hipolipemizującego. Jeden ze składników czosnku hamuje agregację płytek, zwiększając tym samym ryzyko krwawień, i czosnek nie powinien być przyjmowany przez osoby stosujące leki przeciwplatekowe lub przeciwkrzepliwie. Uważa się, że stosowanie czosnku powinno być przerwane na co najmniej 10 dni przed planowymi zabiegami chirurgicznymi. Sok grejpfrutowy jest używany jako środek wspomagający utratę masy ciała. Jego składniki hamują działanie enzymu CYP3A4 i mogą prowadzić do wzrostu stężeń leków metabolizowanych przez ten enzym (m.in. antagonistów wapnia, cyklosporyny, statyn, estrogenów). Dodatkowo zwiększone jest ryzyko zachorowania u kobiet na nowotwory piersi ze względu na upośledzony metabolizm estrogenów. Głóg (*hawthorn*) jest wykorzystywany do leczenia dławicy i niewydolności serca. Uważa się, że ma on działanie inotropowe dodatnie i naczyniorozszerzające. Natomiast środek ten może także zwiększać stężenie naporstnicy i hamować syntezę tromboksanu A2, zwiększając ryzyko krwawień w grupie chorych przyjmujących leki przeciwplatekowe i przeciwkrzepliwie. Biorąc pod uwagę dostępne obecnie dane, chorzy z niewydolnością serca nie powinni przyjmować preparatów zawierających głóg. Palma sabałowa (*saw palmetto*) jest zalecana mężczyznom z łagodnym przerostem prostaty, a także jako środek diuretyczny i odkażający. Poprzez hamowanie cyklooksigenazy zwiększa ryzyko krwawień u pacjentów przyjmujących warfarynę. Dodatkowo grozi komplikacjami w przypadku operacji zaćmy. Danshen jest stosowany w medycynie chińskiej w terapii choroby wieńcowej i zaburzeniach miesiączkowania. Środek ten również zwiększa ryzyko krwawień poprzez addycyjny efekt przeciwplatekowy i może podwyższać stężenie digoksyny. Jeżówka (*echinacea*), znana jako lek immunostymulujący, może nasilać działanie hepatotoksyczne innych substancji (m.in. statyn, niacyny, fibratów, amidaronu), a dodatkowo poprzez oddziaływanie na cytochrom P450 może modyfikować metabolizm innych leków. Tetrandyne (*tetrandine*) poprzez hamowanie kanałów wapniowych — L obniża ciśnienie krwi, a tak-

że stężenie glukozy i ma działanie hepato- i nefrotoksyczne. Akonit (*aconite*) jest zalecany jako środek przeciwbólowy w neuralgiach. Opisywano jego działanie uboczne na mięsień sercowy prowadzące do migotania przedsionków lub komór. Johimbina (*yohimbine*) jest znana jako środek dla osób z zaburzeniami funkcji seksualnych. Stymuluje ona uwalnianie noradrenaliny, stwarzając zagrożenie dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową. Ginura (*gynura*) oddziałuje na mikrokrążenie i znosi ból, przy czym ma także działanie hepatotoksyczne, a poprzez hamowanie enzymu konwertującego angiotensynę prowadzi do hipotensji. Lukrecja (*licorice*) jest znana przede wszystkim z działania wykrztusznego, może jednak prowadzić do hipokaliemii (pseudoaldosteronizm) i zagrożenia zaburzeniami rytmu, a także zwiększać ryzyko krwawień u chorych stosujących leki przeciwplatekowe i przeciwkrzepliwie. Pluskwica błoniasta (*black cohosh*) jest często wykorzystywana do zmniejszenia objawów wypadowych. Dodatkowo jednak hamuje CYP3A4, wpływając na metabolizm leków. Znane jest również jej działanie hepatotoksyczne. Nie powinna być przyjmowana podczas ciąży i laktacji. Stosowanie środków MA może prowadzić do różnorodnych problemów. W większości preparaty te nie były oceniane w badaniach naukowych, dlatego brakuje wiarygodnych informacji na temat ich bezpieczeństwa i skuteczności. Dodatkowo preparaty MA nie podlegają rygorystycznym regulacjom wymaganym w przypadku leków receptariuszowych. W rzeczywistości są traktowane jako dodatki żywnościowe, więc nowe substancje mogą być wprowadzone na rynek praktycznie z dnia na dzień. Także jakość trafiających na rynek produktów nie podlega weryfikacji i ocenia się, że rozbieżności w zawartości aktywnych składników wynoszą nawet do 40%. Często niektóre składniki są zastępowane tańszymi odpowiednikami. Praktyki marketingowe prowadzą często do dezinformacji, podając niesprawdzone dane o efektywności i bezpieczeństwie reklamowanych preparatów. Bardzo ważnym zagadnieniem jest brak świadomości o potencjalnych interakcjach zarówno wśród chorych, jak i lekarzy. Należy także podkreślić, że działania uboczne lub powikłania związane z przyjmowanymi preparatami są rzadko zgłaszane do urzędów nadzorujących, mimo wymogów prawnych. Konieczne jest zatem w każdym przypadku dokładne sprawdzenie przez lekarzy innych środków przyjmowanych przez pacjentów, a także znajomość potencjalnych interakcji i uwzględnianie ich przy planowaniu terapii.

## Porównanie ticagreloru i kłopidogrelu u chorych kierowanych do postępowania inwazyjnego w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego (PLATO): badanie randomizowane podwójnie zaślepienie

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-03-10

### Źródło informacji:

Cannon ChP, Harrington RA, James S i wsp. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375: 283–293

### Autor doniesienia:

Cezary Sosnowski

Kłopidogrel, zalecany w zapobieganiu zawałowi serca i zakrzepicy w stencie u chorych z ostrym zawałem serca, jest prolekiem. W wątrobie ulega on konwersji do aktywnego metabolitu hamującego aktywność płytek.

Od momentu podania doustnego do zahamowania istotnej części płytek upływają co najmniej 2 godziny. Innym mankamentem jest tzw. zmienna osobnicza wrażliwość receptorów płytkowych P2Y<sub>12</sub>. Wydaje się, że może ona prowadzić do nieodpowiedniego zahamowania czynności płytek nawet u prawie 1/3 osobników. Tych wad może być pozbawiony ticagrelor, nowsza tienopirydyna, inaczej metabolizowana, w porównaniu z kłopidogrelem skutkuje szybszym i silniejszym zahamowaniem płytek, bez zmienności międzypersonicznej. Wyniki badania *PLATelet inhibition and patients Outcomes* (PLATO) wykazały, że u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) ticagrelor był skuteczniejszy od kłopidogrelu w zapobieganiu zgonom (ze wszystkich przyczyn oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych), zawałom serca i zakrzepicy w stencie, bez widocznego zwiększenia powikłań krwotocznych. Ostatnio opublikowano subanalizę dotyczącą chorych, u których planowano strategię inwazyjną.

PLATO było prospektywnym, podwójnie zaślepionym badaniem randomizowanym, do którego w 43 krajach włączono w sumie 18 758 chorych z OZW z przetrwałym uniesieniem odcinka ST lub bez niego, spośród których do postępowania interwencyjnego wstępnie było planowanych 13 408 osób. Doustne leczenie ticagrelorem w dawce nasycającej 180 mg i następnie 2 × 90 mg/d. wylosowało 6732, a kłopidogrelem w dawce nasycającej 300 mg i podtrzymującej 75 mg/d. — 6676 chorych. Pacjenci z ramienia ticagreloru leczeni PCI w czasie dłuższym niż 24 h od randomizacji przed zabiegiem otrzymywali dodatkową dawkę 90 mg; decyzję o zastosowaniu dodatkowej dawki nasycającej 300 mg w ramieniu kłopidogrelu pozostawiono operatorom.

Wszyscy chorzy (z wyjątkiem nietolerancji) jako drugi lek antyagregacyjny otrzymywali kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawkach standardowych.

Pierwszorzędowy punkt końcowy składał się ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca i udar lub zgon z przyczyn naczyniowych, zawał serca, udar, nawrót ciężkiego niedokrwienia serca, nawrót niedokrwienia serca, przemijające niedokrwienie mózgu (TIA) i inne zdarzenie zakrzepowe. Za drugorzędowe punkty końcowe przyjęto także składowe stanowiące pierwszorzędowy punkt końcowy, zgony z jakiegokolwiek przyczyny i zakrzepicę w stencie.

Charakterystyka wyjściowa nie różnicowała obu grup.

Spśród chorych planowanych do postępowania interwencyjnego u 6575 (49,1%) wystąpił zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI), a u 6805 (50,9%) inne postaci OZW. W czasie pierwszego przyjęcia do szpitala koronarografię wykonano u 12 987 (96,9%) osób, PCI u 10 298 (76,8%), a CABG u 782 (5,8%) chorych.

Leczenie badanymi lekami rozpoczęto średnio (mediana) po 8,9 h od początku wystąpienia bólu w klatce piersiowej — po 4,7 h u chorych ze STEMI i po 15,3 h

u pacjentów z NSTEMI. Spośród badanych 1433 (21,8%) chorych z grupy kłopidogrelu i 1538 (23,1%) pacjentów z grupy ticagreloru przerwało przedwcześnie przyjmowanie badanego leku, odpowiednio 404 (14,6%) i 415 (14%) z nich przestawiono na kłopidogrel z odkrytą etykietą. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u mniejszej liczby chorych leczonych ticagrelorem [569 (9,0%)] w porównaniu z kłopidogrelem [668 (10,7%); HR = 0,84, 95% CI 0,75–0,94; p = 0,0025]. Podobnie złożone drugorzędowe punkty końcowe były rzadsze w grupie ticagreloru. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny + + zawał + udar mózgu wystąpiły odpowiednio u 595 (9,4%) i 701 (11,2%) chorych (HR = 0,84, 95% CI 0,75–0,94; p = 0,0016), a zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej + + zawał + udar + ciężki nawrót niedokrwienia serca + + nawrót niedokrwienia serca + TIA + inne zdarzenie niedokrwienne u 830 (13,1%) i 964 (15,3%) chorych (HR = 0,85, 95% CI 0,77–0,93; p = 0,0005). Zawał serca rozpoznano odpowiednio u 328 (5,3%) i u 406 (6,6%) pacjentów (HR = 0,80, 95% CI 0,69–0,92; p = 0,0023).

Z przyczyn sercowo-naczyniowych zmarło 221 (3,4%) osób leczonych ticagrelorem w porównaniu z 269 (4,3%) z grupy kłopidogrelu (HR = 0,82, 95% CI 0,68–0,98; p = 0,0250), ogółem wszystkich zgonów było odpowiednio 252 (3,9%) i 311 (5,0%); HR = 0,81, 95% CI 0,68–0,95; p = 0,0103. Częstość udarów mózgu nie różnicowała istotnie obu grup: 75 (1,2%) v. 69 (1,1%); HR = 1,08, 95% CI 0,78–1,50.

Również zakrzepica w stencie rzadziej występowała u chorych leczonych ticagrelorem. Pewną zakrzepicę rozpoznano odpowiednio u 1,3% i 2,0% (HR = 0,64, 95% CI 0,46–0,88; p = 0,0054), a wszystkich (łącznie z prawdopodobnymi) było 132 (2,8%) w grupie ticagreloru i 179 (3,8%) w grupie kłopidogrelu (HR = 0,73, 95% CI 0,59–0,92; p = 0,0068), w tym wśród chorych z wszczepionym DES odpowiednio 41 (3,1%) i 53 (3,8%); HR = 0,78, 95% CI 0,52–1,17, a wśród pacjentów z BMS 91 (2,7%) i 126 (3,8%); HR = 0,71, 95% CI 0,55–0,94, p = 0,0142).

Korzyści z leczenia ticagrelorem w porównaniu z kłopidogrelem odnośnie do pierwszorzędowego punktu końcowego występowały również w analizowanych podgrupach chorych, niezależnie od wielkości dawki nasycającej kłopidogrelu: w wieku < 65 lat, u mężczyzn, o masie ciała ≥ 60 kg, z NSTEMI troponino-dodatnim, bez cukrzycy itp.

Częstość wszystkich dużych powikłań krwotocznych (11,5% w grupie ticagreloru v. 11,6% w grupie kłopidogrelu), śmiertelnych lub zagrażających życiu (odpowiednio 6,0% v. 5,9%) czy innych dużych powikłań krwotocznych nie różnicowała obu grup.

Autorzy wyliczyli, że roczne leczenie ticagrelorem zamiast kłopidogrelem 1000 chorych z OZW, u których jest planowane postępowanie interwencyjne, skutkuje mniejszą o 11 liczbą zgonów, o 13 zawałów i o 6 zakrzepic w stencie, bez wzrostu w częstości powikłań krwotocznych.

## Czy warto wykonywać diagnostyczne nieinwazyjne badania obciążeniowe serca przed planową operacją niekardiochirurgiczną?

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-03-15

### Źródło informacji:

Wijeyesundera DN, Beattie WS, Elliot RF i wsp. *Non-invasive cardiac stress testing before elective major non-cardiac surgery: population based cohort study. BMJ 2010; 340: b5526doi:10.1136/bmj.bb5526*

### Autor doniesienia:

Monika Przewłocka

Wykonanie zabiegu chirurgicznego wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Szacuje się, że rocznie na świecie poważne powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego po zabiegu operacyjnym występują u około 900 tysięcy pacjentów.

Wykonanie nieinwazyjnej próby obciążeniowej serca może pomóc w wyodrębnieniu chorych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia takich powikłań i w konsekwencji, dzięki wdrożeniu stosownego postępowania, może obniżyć śmiertelność pooperacyjną i skrócić czas hospitalizacji.

Amerykańskie towarzystwa kardiologiczne (ACC i AHA) zalecają wykonanie przed planową operacją niekardiochirurgiczną pośredniego i wysokiego ryzyka nieinwazyjnych prób obciążeniowych u pacjentów z klinicznymi czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych.

Jednak niektórzy eksperci m.in. na podstawie wyników badania DECREASE II negują sens przeprowadzania takich badań, ponieważ mogą one opóźnić wykonanie zabiegu, a wyniki tego badania wskazują, że nie poprawią one przebiegu pooperacyjnego. Zamiast badań diagnostycznych zalecają oni rutynowe włączanie leczenia beta-adrenolitykiem przed zabiegiem operacyjnym. Jednak badanie DECREASE II charakteryzowało się szerokim 95-procentowym przedziałem ufności (OR 0,28–2,91), co wyklucza wykazanie zarówno istotnych korzyści, jak i istotnych szkód będących następstwem danego postępowania. Ponadto po badaniu POISE powstały wątpliwości dotyczące korzyści wynikających z okołoperacyjnego włączania beta-adrenolityków u wszystkich pacjentów. Dlatego autorzy prezentowanej pracy postanowili wyjaśnić, czy wykonanie nieinwazyjnych prób obciążeniowych serca przed planową operacją niekardiochirurgiczną przyczynia się do zwiększenia rocznej przeżywalności pooperacyjnej oraz czy skraca czas hospitalizacji. W tym celu przeprowadzili oni retrospektywne badanie kohortowe populacji zamieszkałej w Ontario w Kanadzie. Dane pochodziły z *Canadian Institute for Health Information, Ontario Health Insurance Plan, Registered Persons Database, Corporate Providers Database, Ontario Drug Benefit* oraz ze spisu ludności Kanady z 2001 roku. Na ich podstawie wyodrębniono grupę badaną, którą stanowiło 271 082 osoby w wieku od 40 lat, które w okresie od 01.04.1994 do 31.03.2004 przebyły następujące zabiegi chirurgiczne pośredniego lub wysokiego ryzyka: rekonstrukcja aorty brzusznej

z powodu tętniaka, endarterektomia szyjna, założenie pomostów naczyniowych obwodowych, wymiana stawu biodrowego, wymiana stawu kolanowego, duża operacja brzuszna (dotycząca jelit), usunięcie wątroby, zabieg Whipple'a, usunięcie płuca, lobektomia płucna, usunięcie żołądka, przełyku, nefrektomia, usunięcie torbieli. U 23 991 osób z grupy badanej (8,9%) w czasie do 180 dni przed zabiegiem operacyjnym wykonano test obciążeniowy: próba wysiłkowa na bieżni, badanie izotopowe wysiłkowe lub z podaniem dipirydamolu albo echokardiografia obciążeniowa (obciążenie wysiłkiem lub po podaniu dobutaminy). Byli to głównie mężczyźni z kilkoma współistniejącymi chorobami. U niektórych pacjentów wykonano więcej niż jedno z wymienionych badań. Na badania te kierowali: kardiolodzy (30% skierowań), interniści (28%), lekarze rodzinni (24%), chirurdzy (14%), anestezjolodzy (1,8%) i lekarze innych specjalności (1,9%). Punktem końcowym były roczna śmiertelność pooperacyjna i czas trwania hospitalizacji.

Spośród pacjentów, u których przeprowadzono próbę obciążeniową, u 3,8% wykonano następnie koronarografię, u 0,6% trzeba było wykonać przezskórną interwencję wieńcową, a u 0,6% zabieg wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych.

Wykonanie badania obciążeniowego wiązało się ze wzrostem rocznego przeżycia po operacji (HR 0,92; 95% CI 0,86–0,99;  $p = 0,03$ ) i skróceniem czasu hospitalizacji (różnica –0,24 dnia, 95% CI od –0,07 do –0,43;  $p < 0,001$ ).

Po uwzględnieniu podziału osób poddanych diagnostyce nieinwazyjnej na grupy według ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych na podstawie skali RCRI (*Revised Cardiac Risk Index*) okazało się, że wykonanie takiego badania nie przynosiło korzyści w grupie z oszacowanym niskim ryzykiem przed zabiegiem (RCRI 0 pkt: HR 1,35; 95% CI 1,05–1,74), natomiast było korzystne w przypadku pacjentów z pośrednim ryzykiem (RCRI 1–2 pkt: 0,92; 95% CI 0,85–0,99). Największe korzyści z takiego postępowania odnosili jednak pacjenci z wysokim ryzykiem (RCRI 3–6 pkt: 0,80; 95% CI 0,67–0,97).

Podsumowując, prezentowana metaanaliza potwierdziła słuszność zaleceń amerykańskich towarzystw kardiologicznych, aby diagnostyczne próby obciążeniowe serca przed planową operacją niekardiochirurgiczną pośredniego i wysokiego ryzyka wykonywać u pacjentów z pośrednim, a przede wszystkim z wysokim ryzykiem wystąpienia pooperacyjnych powikłań sercowo-naczyniowych, oszacowanym według RCRI (pacjenci, u których występuje co najmniej 1 z takich czynników, jak: choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca, choroby tętnic dogłowych i mózgowych, cukrzyca, niewydolność nerek).

Wyniki prób obciążeniowych mogą wyodrębnić grupę chorych, którzy skorzystają z modyfikacji leczenia (włączenie beta-adrenolityku). Nie potwierdzono korzyści rutynowego stosowania beta-adrenolityku przed zabiegiem operacyjnym u wszystkich chorych, natomiast wykazano, że zastosowanie tego leku przed operacją w grupie pacjentów z licznymi klinicznymi czynnikami ryzyka (zwłaszcza u tych, u których indukowano niedokrwienie) jest bardzo korzystne.

## Która nieinwazyjna metoda oceny tętnic wieńcowych jest lepsza: CT czy MRI? — metaanaliza

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-03-15

### Źródło informacji:

Schuetz GM, Zacharopoulou M, Schlattmann P i wsp. Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med* 2010; 152: 167–177

### Autor doniesienia:

Monika Przewłocka

Klasyczna koronarografia selektywna (CAG, *coronary angiography*) pozostaje „złotym standardem” i metodą referencyjną w ocenie tętnic wieńcowych. Jej ogromną zaletą jest to, że jest nie tylko metodą diagnostyczną (obrazowanie naczyń wieńcowych), ale i terapeutyczną (umożliwia usunięcie wykrytego zwężenia). Jest to jednak procedura inwazyjna, obciążona możliwością wczesnych i późnych powikłań (wprawdzie częstość powikłań nie przekracza 2%), z których niektóre mogą być śmiertelne. Pewne ryzyko wiąże się także z koniecznością podania kontrastu jodowego. Metoda ta ma także inne ograniczenia (niemożność uwidocznienia ściany tętnicy wieńcowej i niewielkich blaszek miażdżycowych, zobrazowanie złożonych lub rozsianych zmian miażdżycowych, nakładanie się na siebie uwidocznionych naczyń).

Obecnie dysponujemy nieinwazyjnymi metodami obrazowania tętnic wieńcowych. Dwie z nich: obrazowanie za pomocą tomografii komputerowej (CT) i magnetycznego rezonansu (MRI) są preferowane ze względu na jakość obrazu.

Obrazowanie tętnic wieńcowych przy użyciu wielorzędowej CT umożliwia uzyskanie obrazu trójwymiarowego naczynia w czasie rzeczywistym, pod dowolnym kątem, uwidocznienie ściany naczynia i blaszek miażdżycowych (także tych mniejszych, zwężających światło naczynia o mniej niż 50%, które mogą być przeoczone w czasie CAG, a które mogą być przyczyną ostrych zespołów wieńcowych). Niestety w trakcie badania CT również jest wymagane podanie kontrastu zawierającego jod. Pacjent otrzymuje ponadto dużą dawkę promieniowania rentgenowskiego, co zwiększa ryzyko rozwoju choroby nowotworowej.

Angiografia MRI tętnic wieńcowych pozwala uniknąć podania kontrastu jodowego i ekspozycji na promieniowanie rentgenowskie. Technika badania MRI została w ciągu ostatnich 20 lat bardzo rozwinięta: wprowadzenie systemów o polu 3 T poprawiło rozdzielczość przestrzenną obrazu. Poprawę jakości obrazowania uzyskano m.in. dzięki wprowadzeniu angiografii trójwymiarowej (objętościowej). Wciąż jednak istnieje wiele problemów, jak choćby duża ruchomość skurczowa i oddechowa tętnic wieńcowych, co wiąże się z powstawaniem artefaktów. Badanie tętnic wieńcowych prowadzone przy użyciu CT trwa krócej (15–20 min) w porównaniu z badaniem MRI (60 min). Badanie CT jest tańsze.

Podstawowym wskazaniem do wykonania nieinwazyjnego obrazowania tętnic wieńcowych metodą CT lub MRI jest wykluczenie obecności zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u osób z niskim lub pośrednim praw-

dopodobieństwem choroby wieńcowej (pacjenci z niediagnostycznymi wynikami prób obciążeniowych, osoby z nietypowymi dolegliwościami w klatce piersiowej).

Celem prezentowanej pracy była ocena obrazowania tętnic wieńcowych za pomocą CT i MRI pod kątem wykluczenia choroby wieńcowej.

Dane do metaanalizy porównującej te dwie techniki uzyskano, przeszukując bazy: MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Science do dnia 02.06.2009. Włączono badania porównujące koronarografię CT lub MRI z CAG. Ostatecznie przeanalizowano dane 84 badań dotyczących CT (7516 pacjentów) i tylko 20 badań dotyczących MRI (989 pacjentów). Tylko w 5 badaniach z udziałem 325 osób bezpośrednio (*head-to-head*) porównywano CT i MRI.

Wśród badań CT większość dotyczyła pacjentów z podejrzeniem choroby wieńcowej lub z rozpoznawaną wcześniej stabilną chorobą wieńcową, a tylko 7 badań dotyczyło osób z ostrymi zespołami wieńcowymi.

Badania CT wykonano różnymi technikami: od 12-rzędowej do 64-rzędowej, a 1 badanie przeprowadzono metodą 320-rzędowej CT. W 5 badaniach obrazowanie wykonywano dwiema różnymi technikami. W większości badań MRI użyto pola 1,5 T, tylko w 1 badaniu — pola 3 T.

Badania MRI charakteryzowały się gorszą jakością w porównaniu z CT. Średnia czułość i specyficzność CT wynosiły odpowiednio 97,2% (95% CI 96,2–98%) i 87,4% (CI 84,5–89,8%), a średnia czułość i specyficzność MRI — 87,1% (95% CI 83–90,3%) i 70,3% (95% CI 58,8–79,7%).

Jeżeli uwzględniano tylko badania z udziałem pacjentów bez rozpoznawanej wcześniej choroby wieńcowej, to czułość i specyficzność CT wzrastały do 97,6% (95% CI 96,1–98,5%) i 89,2% (95% CI 86–91,8%).

Wyższą czułością charakteryzowały się badania CT wykonywane aparatami ponad 16-rzędowymi (98,1%; 95% CI 94–97%;  $p < 0,050$ ). Podobnie wyższą czułość miały badania CT przeprowadzone u pacjentów, których częstość rytmu serca była niższa niż 60/min.

Zatem prezentowana metaanaliza wykazała, że CT ma wyższą czułość i specyficzność niż MRI i dlatego może być bardziej przydatne do wykluczenia choroby wieńcowej w wybranej populacji (niskie i pośrednie ryzyko choroby wieńcowej przed badaniem). Dotyczy to zwłaszcza aparatów wyższej generacji niż 16-rzędowa. Jednak techniki wyższe niż 16-rzędowe narażają pacjenta na większą dawkę promieniowania rentgenowskiego (ale z kolei wymagana dawka kontrastu jest zazwyczaj mniejsza). Rozwój CT daje jednak nadzieję na obniżenie dawki promieniowania rentgenowskiego (w przeanalizowanych badaniach wynosiła ona 2,5–25 mSv, co odpowiada dawce otrzymanej w czasie 12–125 badań mammograficznych albo 50–500 standardowych badań RTG klatki piersiowej (1 badanie mammograficzne to dawka promieniowania wynosząca około 0,2 mSv, a standardowe badanie RTG klatki piersiowej to dawka promieniowania zaledwie 0,05 mSv).

Ponieważ obie techniki CT i MRI są stale udoskonalane, cenna będzie kontynuacja oceny ich przydatności w obrazowaniu naczyń wieńcowych w kolejnych latach, gdyż wraz z postępem technicznym sytuacja może się zmienić.

## Efekt odbicia związany z zaprzestaniem podawania klopidogrelu — wyniki randomizowanego badania

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-03-15

### Źródło informacji:

Sibbing D, Stegheer J, Braun S i wsp. A double-blind, randomized study on prevention and existence of a rebound phenomenon of platelets after cessation of clopidogrel treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 558–565

### Autor doniesienia:

Aleksandra Cegiel

W chorobie wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*) u pacjentów z implantowanym stentem powlekanym (DES, *drug-eluting stent*) wdraża się podwójne postępowanie przeciwplatekowe [kwas acetylosalicylowy (ASA) i klopidogrel] w celu zapobiegania zakrzepicy i ponownych epizodów niedokrwienych. Stosowanie ASA u pacjentów z CAD po wszczęciu stentu jest zalecane do końca życia pacjenta, podczas gdy w wytycznych dotyczących klopidogrelu zaleca się jego stosowanie przez 6–12 miesięcy po wszczęciu DES. W codziennej praktyce klinicznej odstawienie klopidogrelu jest zwykle nagłe. Wyniki badań klinicznych pokazały wzrost występowania incydentów zakrzepowych po zaprzestaniu długoterminowej terapii klopidogrelem. Odnotowano m.in. większą częstość zgonów i zawałów serca w ciągu pierwszych tygodni po odstawieniu klopidogrelu. Nigdy do tej pory nie badano zjawiska odbicia związanego z płytkami krwi w kontekście zaprzestania stosowania klopidogrelu. *In vitro* zjawisko to może się przejawiać indukowaną ADP agregacją płytek wkrótce po wyłączeniu leku. W niektórych badaniach pokazano, że niewystarczające hamowanie aktywności płytek indukowanej ADP wiąże się ze zwiększonym ryzykiem incydentów zakrzepowych po implantacji stentu do tętnicy wieńcowej, a obserwowane nagromadzenie niekorzystnych incydentów może się wiązać z tzw. zjawiskiem odbicia z bardzo wysokimi poziomami pomiarów agregacji płytek krwi indukowanej ADP.

Celem badania było określenie, czy istnieje zjawisko odbicia po zaprzestaniu długoterminowej terapii klopidogrelem i czy stopniowe wyłączenie klopidogrelu z terapii może zminimalizować to zjawisko.

Podwójnie ślepa, randomizowana próba obejmowała okres od marca do października 2008 roku. Do badania włączono pacjentów z CAD stosujących długoterminową ( $\geq 6$  miesięcy) podwójną terapię przeciwplatekową (ASA 100 mg 2  $\times$ /dzień, klopidogrel 75 mg/dzień) po implantacji DES, z planowanym wyłączeniem z terapii klopidogrelu. Jeśli była wymagana ponowna interwencja, chorych wykluczano z badania, ze względu na konieczność przedłużenia podwójnej terapii.

Pacjentów losowo przydzielono do dwóch grup. W pierwszej z nich zastosowano schemat stopniowego wyłączenia klopidogrelu (grupa eksperymentalna) przez ustalony okres 28 dni, aż do całkowitego wyłączenia go z terapii, a w drugiej przez 28 dni stosowano 75 mg klopidogrelu dziennie, po czym odstawiano go nagle (grupa kontrolna). Obie grupy zostały zaopatrzone w opakowania leku

zawierające 28 ponumerowanych tabletek. Pacjenci z grupy kontrolnej otrzymali w pudełku 28 tabletek po 75 mg klopidogrelu, a pacjenci wycofujący lek otrzymali opakowanie zawierające 28 tabletek klopidogrelu lub placebo. Zostały one ułożone w opakowaniu według następującego schematu: tydzień 1: 1/0/1/0/1/0/1, tydzień 2: 0/0/1/0/0/1/0, tydzień 3: 0/1/0/0/0/1/0, tydzień 4: 0/0/1/0/0/0/1, gdzie 1 oznaczało klopidogrel, a 0 — placebo. Zasada podwójnie ślepej próby została zachowana dzięki użyciu jako placebo tabletki podobnej do klopidogrelu. Próba rozpoczęła się dzień po kontrolnej koronarografii, przed wypisaniem pacjenta ze szpitala. Od tego momentu chorzy przyjmowali 2  $\times$  dziennie 100 mg ASA oraz leki w zależności od przynależności do grupy badawczej. Po 28 dniach badania pacjenci przyjmowali ASA bezterminowo.

W badaniu posługiwano się dwiema metodami oznaczania funkcji płytek krwi. Mierzono agregację płytek w masie płytkowej (PRP, *platelet-rich plasma*) przy użyciu agregometrii świetlnej (LTA, *light transmission aggregometry*), co jest uznawane za „złoty standard” postępowania, oraz we krwi pełnej w metodzie agregometrii impedancyjnej (MEA, *multiple electrode platelet aggregometry*). W metodzie LTA zastosowano różne stężenia ADP (1,25; 2,5; 5 i 20  $\mu$ mol/l), kolagen (0,19 mg/ml) i aktywujący peptyd związany z trombiną (TRAP, *thrombin-receptor activating peptide*) (25  $\mu$ mol/l). W metodzie MEA aktywność płytek była mierzona w odpowiedzi na 6,4  $\mu$ mol/l ADP (ADP test), 6,4  $\mu$ mol/l ADP w obecności 9,4 nmol/l roztworu prostaglandyny E1 (ADP test HS), 32  $\mu$ mol/l TRAP-6 (TRAP test) oraz 3,2  $\mu$ g/ml kolagenu (COL test). Wynik MEA podawano jako jednostki agregacji (AU) lub pole pod krzywą AU (AU  $\times$  min). Funkcja płytek była oceniana według schematu, który został ustalony dla badania: pierwsze próbki pobierano w szpitalu tuż po włączeniu do badania po kontrolnej koronarografii. Kolejne próbki pochodziły z badań w 2., 3., 4. tygodniu, kiedy pacjenci przyjmowali leki, oraz z 5., 6., 7. i 8. tygodnia, czyli po odstawieniu klopidogrelu. Współpracę pacjenta (*compliance*) oceniano na podstawie pustych opakowań po leku oddawanych personelowi. Głównym punktem końcowym badania był najwyższy poziom maksymalnej agregacji płytek indukowanej ADP (5  $\mu$ mol/l) zmierzony przy użyciu metody LTA w tygodniach od 5. do 8. (po odstawieniu leku). Wtórny punkt końcowy stanowił najwyższy poziom agregacji płytek indukowanej ADP (6,4  $\mu$ mol/l) mierzony metodą MEA w tym samym czasie.

Badanie, w czasie którego pacjenci przyjmowali lek (klopidogrel lub placebo) przez 28 dni, objęło grupę 69 pacjentów, z których 35 było przydzielonych losowo do grupy eksperymentalnej, a 34 z nich odstawiło lek nagle. Pomiedzy grupami nie zaobserwowano istotnych różnic. Podczas trwania badania nie wystąpiły żadne epizody niedokrwienne ani krwawienia.

Podczas badania liczby płytek metodą LTA, po pełnym odstawieniu klopidogrelu, nie zaobserwowano znaczących różnic między obiema grupami ( $73,0 \pm 2,5\%$  w grupie kontrolnej i  $69,3 \pm 1,5\%$  w grupie badanej;  $p = 0,21$ ).

Dla wszystkich użytych stężeń ADP (1,25–20  $\mu\text{mol/l}$ ) nie zaobserwowano istotnych różnic po odstawieniu kłopidogrelu między grupami w kolejnych pomiarach w 5., 6., 7. i 8. tygodniu ( $p \geq 0,39$  dla 1,25  $\mu\text{mol/l}$  ADP,  $p \geq 0,40$  dla 2,5  $\mu\text{mol/l}$  ADP,  $p \geq 0,35$  dla 5  $\mu\text{mol/l}$  ADP,  $p \geq 0,54$  dla 20  $\mu\text{mol/l}$  ADP). Przy użyciu jako agonisty TRAP lub kolagenu również nie zaobserwowano istotnych różnic ( $p \geq 0,15$  dla TRAP,  $p \geq 0,31$  dla kolagenu).

Podczas wyznaczania aktywności płytek metodą MEA z zastosowaniem ADP (6,4  $\mu\text{mol/l}$ ) nie zaobserwowano znaczących różnic między grupą kontrolną ( $925 \pm 43 \text{ AU} \times \text{min}$ ) a grupą eksperymentalną ( $890 \pm 39 \text{ AU} \times \text{min}$ ;  $p = 0,55$ ). Wyniki z wykorzystaniem różnych agonistów nie wykazały istotnych różnic ( $p \geq 0,32$  dla ADP test,  $p \geq 0,18$  dla ADP test HS,  $p \geq 0,48$  dla TRAP test i  $p \geq 0,06$  dla COL test).

Ze względu na podanie przed koronarografią 600 mg kłopidogrelu wartości pomiarów aktywności płytek w tygodniu „0” były znacząco niższe w porównaniu z wynikami uzyskanymi w 2. tygodniu (dla obu metod: LTA i MEA  $p < 0,01$ ).

Podsumowując, w pierwszym głównym wniosku podkreślono, że stopniowe wycofywanie kłopidogrelu z terapii, w porównaniu z jego nagłym odstawieniem, nie wiąże się ze znacząco niższym poziomem agregacji płytek w okresie po całkowitym zaprzestaniu stosowania leku. Ponadto obserwacja przebiegu wartości agregacji płytek po odstawieniu leku, niezależnie od stosowanej metody, agonisty czy stężeń agonistów, nie dostarcza dowodów na istnienie zjawiska odbicia dotyczącego płytek krwi, po wyłączeniu kłopidogrelu z terapii.

## Wyniki intensywnej kontroli ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 — badanie ACCORD

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-03-15

### Źródło informacji:

The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *NEJM* 2010; 10.1056/NEJMoa1001286

### Autor doniesienia:

Łukasz Januszkiewicz

Cukrzyca 2–3-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych na każdym poziomie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Autorzy *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7) rekomendują wdrożenie terapii farmakologicznej mającej na celu obniżenie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 130 mm Hg u chorych na cukrzycę z ciśnieniem tętniczym powyżej 130 mm Hg. Niestety niewiele randomizowanych badań potwierdza te wytyczne. Badanie *The Action to Control Cardiovascular Risk In Diabetes* (ACCORD) zaprojektowano, aby ocenić wpływ terapii mającej na celu obniżenie ciśnienia tętniczego poniżej 120 mm Hg na główne zdarzenia sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę z grupy wysokiego ryzyka.

Randomizowane badanie ACCORD przeprowadzono w 77 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej i Kanadzie. Włączono 10 251 chorych na cukrzycę typu 2 z grupy wysokiego ryzyka. Wszystkich pacjentów randomizowano do intensywnej lub standardowej terapii kontroli glikemii — 5518 do grupy przyjmującej simwastatinę i fenofibrat lub simwastatinę z placebo, a pozostałych 4733 do intensywnej lub standardowej terapii kontroli ciśnienia tętniczego.

Do badania włączono chorych na cukrzycę typu 2 i z wartością hemoglobiny glikowanej  $\geq 7,5\%$ , wiekiem  $\geq 40$  lat, ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową lub wiekiem  $\geq 55$  lat, ze znaczną miażdżycą, albuminurią, przerostem lewej komory lub z  $\geq 2$  z wymie-

nionych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, otyłość), a także pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym 130–180 mm Hg przyjmujących 3 lub mniej leków hipotensyjnych i z ekwiwalentem dobowego wydalania białka  $< 1 \text{ g}$ . Z badania wyłączono chorych ze wskaźnikiem masy ciała  $> 45$ , stężeniem kreatyniny w surowicy  $> 1,5 \text{ mg/dl}$  i innymi poważnymi chorobami. W początkowej fazie badania (styczeń 2001 – czerwiec 2001) włączono 491 chorych, a pozostałych 4242 włączono między styczniem 2003 a październikiem 2005 roku. Terapię hipotensyjną prowadzono na ogólnie przyjętych zasadach. Pacjenci z grupy intensywnej kontroli mieli zaplanowane wizyty u lekarza co miesiąc przez pierwsze 4 miesiące, a chorzy z drugiej grupy mieli wizyty w 1. i 4. miesiącu, a następnie co 4 miesiące.

Pierwszorzędowym punktem końcowym wszystkich trzech badań ACCORD było wystąpienie zawału serca lub udaru mózgu niezakończonych zgonem lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: połączenie pierwszorzędowego punktu końcowego z rewaskularyzacją, hospitalizacją z powodu zastoinowej niewydolności serca; połączenie śmiertelnego epizodu sercowo-naczyniowego, niezakończonych zgonem zawału serca lub niestabilnej dławicy piersiowej; niezakończony zgonem zawał serca; niezakończony zgonem udar mózgu; śmierć; śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych; hospitalizację lub zgon z powodu niewydolności serca.

Spośród 4733 badanych 2362 randomizowano do grupy leczonej intensywnie, a 2371 do grupy leczonej standardowo. Obie grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem podstawowych danych klinicznych. Średni wiek wyniósł 62,2 roku, 47,7% badanych to kobiety i 33,7% miało wyjściowo chorobę sercowo-naczyniową. Średnie skurczowe ciśnienie tętnicze wyniosło 139,2 mm Hg, a rozkurczowe 76,0 mm Hg. Średni czas obserwacji wyniósł 5 lat.

Dwie odmienne strategie leczenia przyczyniły się do uzyskania różnych wartości ciśnienia tętniczego. Po 1. roku terapii średnie skurczowe ciśnienie tętnicze wyniosło 119,3 mm Hg (95% CI 118,9–119,7) w grupie leczonej intensywnie i 133,5 mm Hg (95% CI 133,1–133,8) w grupie leczonej standardowo, co dało różnicę średnio 14,2 mm Hg (95% CI 13,7–14,7). Średnie ciśnienie rozkurczowe wyniosło w poszczególnych grupach odpowiednio: 64,4 (95% CI 64,1–64,7) i 70,5 (95% CI 70,2–70,8) ze średnią różnicą 6,1 mm Hg (95% CI 5,7–6,5). Niższe ciśnienie tętnicze w grupie leczonej intensywnie było związane w głównej mierze z liczbą przyjmowanych leków. Po 1. roku w tej grupie przyjmowano średnio 3,4 leku (95% CI 3,4–3,5), podczas gdy w grupie leczonej tradycyjnie przyjmowano 2,1 leku (95% CI 2,1–2,2).

W porównaniu z grupą leczoną standardowo, w grupie leczonej intensywnie odnotowano więcej niekorzystnych zdarzeń przypisywanych leczeniu hipotensyjnemu (30, 1,27%; 77, 3,3%;  $p < 0,001$ ), a także wyższe wartości potasu (27, 1,1%; 49, 2,1%;  $p = 0,01$ ) i kreatyniny w surowicy. Średnia filtracja kłębuszkowa była znacząco niższa w grupie leczonej intensywnie niż w drugiej. W grupie leczonej intensywnie wystąpiło więcej przypadków z GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w porównaniu z drugą grupą (99 v. 52 zdarzenia,  $p < 0,001$ ). Znacząco mniej przypadków makroglobulinurii odnotowano w grupie leczonej intensywnie (143, 6,6%; 192, 87%;  $p = 0,009$ ). Nie było różnic między grupami pod względem częstości występowania zaawansowanej niewydolności nerek wymagającej dializy.

Pierwszorzędowy punkt końcowy złożony z niezakończonych zgonem zawału serca lub udaru mózgu lub śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpił u 445 pacjentów (1,87% na rok w grupie leczonej intensywnie w porównaniu z 2,09% w drugiej grupie; HR 0,88, 95% CI 0,73–1,06;  $p = 0,20$ ). Wystąpiły 294 zgony z jakiegokolwiek przyczyny (1,28% w grupie leczonej intensywnie v. 1,19% w drugiej grupie; HR 1,07, 95% CI 0,85–1,35;  $p = 0,55$ ) i 118 z przyczyn sercowo-naczyniowych (0,52% w grupie leczonej intensywnie v. 0,49% w drugiej grupie, HR 1,06, 95% CI 0,74–1,52;  $p = 0,74$ ).

Badane grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem większości drugorzędowych punktów końcowych. Udary mózgu występowały jednak częściej w grupie leczonej standardowo (0,53% v. 0,32% w grupie leczonej intensywnie; HR 0,59, 95% CI 0,39–0,89;  $p = 0,01$ ). Podobną zależność zauważono w przypadku udarów niezakończonych zgonem (0,30% rocznie

w grupie leczonej intensywnie w porównaniu z 0,47% w grupie leczonej standardowo; HR 0,63; 95% CI 0,41–0,96;  $p = 0,03$ ).

Intensywna terapia hipolipemizująca w przedstawionym badaniu nie zmniejsza istotnie pierwszorzędowych sercowo-naczyniowych punktów końcowych ani śmiertelności, mimo znaczącego obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Chorzy ci także nie odnieśli istotnych korzyści, jeśli chodzi o większość drugorzędowych punktów końcowych. Intensywna terapia hipolipemizująca istotnie jednak redukuje całkowitą liczbę udarów mózgu i udarów niezakończonych zgonem. Niemniej jednak interpretacja wyników tego badania nie jest oczywista, ponieważ w grupie leczonej standardowo osiągnięto ponad 50% niższy wskaźnik zdarzeń niż oczekiwano. Jest to prawdopodobnie związane z częstym stosowaniem statyn oraz z kryteriami włączenia badania (chorzy o niższym ryzyku byli kierowani do ramienia kontroli ciśnienia tętniczego, a pacjenci z dyslipidemią do ramienia „lipidowego” badania ACCORD). Pewne dane wskazują na potencjalnie szkodliwy efekt intensywnej kontroli ciśnienia tętniczego, jak na przykład wyższy wskaźnik niekorzystnych zdarzeń w tej grupie chorych. Zarówno GFR, jak i makroalbuminuria były niższe w tej grupie, jednak negatywne konsekwencje tego są wątpliwe.

Możliwe, że obniżanie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi z ponad 130 mm Hg do około 120 mm Hg nie przynosi dalszej redukcji częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów, a największe korzyści z terapii hipotensyjnej uzyskuje się, osiągając wartości ciśnienia niższe od 140 mm Hg. Z kolei, prawdopodobnie 5-letni okres obserwacji jest za krótki, żeby ocenić istotne korzyści wynikające z normalizacji wartości ciśnienia u chorych na cukrzycę, z dobrą kontrolą glikemii, leczonych także innymi, skutecznymi środkami farmaceutycznymi (statyny, kwas acetylosalicylowy).

W ograniczeniach badania autorzy wymieniają: jego otwarty charakter, niższy od oczekiwanego współczynnik niekorzystnych zdarzeń w grupie leczonej standardowo; pacjenci w wieku  $< 40$  roku życia i  $> 79$  roku życia byli wyłączeni z badania.

Podsumowując, wyniki tego badania nie dostarczają dowodów na to, że intensywna terapia hipotensyjna przynosi lepsze efekty od standardowej, biorąc pod uwagę główne, niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe. Nadal nie jest znana optymalna wartość ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2.