

# Przegląd Doniesień Naukowych

## Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego



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

Nr 12, grudzień 2010

### Czy tlenoterapia znajduje jeszcze miejsce w leczeniu ostrego zawału serca? Metaanaliza nie daje odpowiedzi

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-06-28

#### Autor doniesienia:

Lukasz Januszkiewicz

#### Źródło informacji:

Cabello JB, Burls A, Emparanza JJ et al. Oxygen therapy for acute myocardial infarction (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 6: CD007160. DOI: 10.1002/14651858.CD007160.pub2

Choroba wieńcowa jest ważną przyczyną zgonów na świecie. W samej Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych jest główną przyczyną zgonów; odpowiada za 1/3 wszystkich zgonów osób > 35. roku życia. W ostatnich latach, głównie dzięki poprawie metod leczenia, udało się obniżyć śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych w większości krajów uprzemysłowionych.

Podstawą współczesnej terapii pacjentów z ostrym zawałem serca (AMI) z uniesieniem odcinka ST jest reperfuzja przy użyciu pierwotnej przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI) lub tromboliza, którą stosuje się, kiedy minęło 12 godzin od początku objawów. Międzynarodowe wytyczne wciąż rekomendują m.in. tlenoterapię, azotany czy też morfinę. Jednak podstawy niektórych metod leczenia nie zostały dobrze ustalone. Jedną z nich jest właśnie tlenoterapia, która polega na oddychaniu tlenem pod normalnym ciśnieniem przez maskę lub kaniulę donosową.

Pewne badania wykazały korzystny, a inne szkodliwy wpływ tlenoterapii u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Na negatywny mechanizm składa się głównie paradoksalny efekt tlenu polegający na redukcji przepływu wieńcowego, zwiększeniu oporu naczyniowego,

obniżeniu objętości wyrzutowej i rzutu serca. Analizy pogładowe wśród ludzi obejmujące badania nierandomizowane nie dały jednoznacznej odpowiedzi na pytanie „Czy tlenoterapia przynosi korzyści w AMI?”. Ponadto, w jednej z prac wykazano, że oddychanie tlenem zwiększa 2,89-krotnie względne ryzyko zgonu w porównaniu z oddychaniem czystym powietrzem, ale uważa się to za przypadkową obserwację. Podawanie tlenu znajduje się w wytycznych kilku towarzystw jako metoda leczenia AMI, mimo że niektóre doniesienia wskazują na szkodliwość tego działania. Badacze uznali, że najwyższy czas, by ponownie ocenić skuteczność i bezpieczeństwo tlenoterapii w AMI. Dlatego celem przedstawianej pracy była ocena, czy tlen rutynowo podawany pacjentom z podejrzanym lub udowodnionym AMI przynosi więcej korzyści niż strat, ze szczególnym uwzględnieniem zgonów i bólu.

Badacze przeanalizowali randomizowane badania bez względu na język publikacji, jej długość i rodzaj. W badaniach tych chorzy byli leczeni tlenem w szpitalu lub pozaszpitalnie z powodu podejrzanego lub potwierdzonego AMI wcześniej niż 24 godziny od początku objawów i bez względu na współwystępującą terapię, m.in. technikę reperfuzji, pod warunkiem że była ona taka sama w obu ramionach badania. Pacjenci oddychali tlenem pod normalnym ciśnieniem przez 1 godzinę lub dłużej w dowolnym czasie w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów AMI. Grupa kontrolna oddychała powietrzem. Wyłączono badania, w których pacjenci oddychali tlenem hiperbarycznym lub uwodnionym. Pierwszorzędownym punktem końcowym była śmiertelność, a na drugorzędowy punkt składały się ból i inne powikłania (np. niewydolność serca, zapalenie osierdzia i zaburzenia rytmu).

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)

Badacze przeszukali bazy (od początku do końca lutego 2010 r.): *The Cochrane Library*, MEDLINE (Ovid), MEDLINE In-Process (Ovid), EMBASE (Ovid), CINAHL (EBSCO), LILACS, PASCAL, *British Library ZETOC*, *Web of Science ISI Proceedings*. Przeszukano także *National Research Register*, *Current Controlled Trials meta register*, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) w poszukiwaniu trwających badań oraz abstrakty z konferencji *American Heart Association*, *British Cardiovascular Society*, *European Society of Cardiology* i *American College of Cardiology*.

Spośród początkowych 2228 artykułów wyłączono 2094 na podstawie tytułu i abstraktu. Następnie wyłączono kolejne 115 badań, które nie były randomizowane lub randomizacja nie była związana z tematem metaanalizy. Wyłączono jeszcze 15 badań z różnych przyczyn, włączając ostatecznie do analizy 3 badania. Te 3 badania (Rawles 1976, Wilson 1997, Ukholkina 2005) przeprowadzono między 1976 a 2005 rokiem. Pierwsze dwa odbyły się w Wielkiej Brytanii, a trzecie w Rosji. Były to randomizowane próby z grupą kontrolną. Tylko badanie Rawles było podwójnie zaślepienie; dotyczyło także pacjentów z podejrzanym AMI, podczas gdy pozostałe — z potwierdzonym AMI. W sumie przeanalizowano dane 387 pacjentów; 74% z nich to mężczyźni. Średni wiek kształtował się następująco: Rawles: grupa kontrolna: 50,8, grupa O<sub>2</sub>: 51,3; Wilson: grupa kontrolna: 64, grupa O<sub>2</sub>: 65, Ukholkina: grupa kontrolna: 53,5, grupa O<sub>2</sub>: 55,6 roku. Pacjenci wdychali 4–6 litrów tlenu na minutę.

Autorzy uznali, że całkowita stroniczość dotycząca śmiertelności oraz bólu w metaanalizie jest wysoka. We wszystkich trzech badaniach zaobserwowano zgony. W badaniu Rawles było ich więcej w grupie randomizowanej do tlenoterapii niż w grupie kontrolnej. W badaniu Wilson wystąpił 1 zgon; nie podano jednak, w której grupie. W badaniu Ukholkiny zmarł 1 pacjent z 58 oddychających tlenem i żaden z 79 oddychających powietrzem. Połączone mogą zostać jedynie wyniki dwóch badań (Rawles i Ukholkina). Po takim połączeniu okazało się, że w grupie tlenoterapii zmarło 3-krotnie więcej chorych niż w grupie kontrolnej. Sugeruje to, że tlenoterapia może być szkodliwa, jednak mogło się tak stać przypadkowo, z powodu

małej liczebności badanej grupy. Metaanaliza dla śmiertelności u pacjentów z potwierdzonym AMI: RR 3,03 (95% CI 0,93–9,83; I<sup>2</sup> = 0%, metoda oparta na modelu stałym). Nie zmieniło się to po zastosowaniu metody opartej na modelu losowym. Metaanaliza dla śmiertelności w analizie zgodnej z intencją leczenia (włączając pacjentów bez AMI): RR 2,88 (95% CI 0,88–9,38, I<sup>2</sup> = 0%, metoda oparta na modelu stałym). Model losowy również się nie różnił.

Ból nie był jasno i czytelnie mierzony. W badaniu Rawles podobne odsetki pacjentów przyjmowały analgetyki. W badaniu Wilson chorzy przyjmowali opiaty, 72,7% w grupie tlenoterapii i 90% w grupie kontrolnej. W badaniu Ukholkina nie używano analgetyków. Dlatego można porównać wyniki tylko dwóch pierwszych badań. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W dyskusji autorzy podkreślają, że w żadnym z włączonych badań tlenoterapia nie przyniosła więcej korzyści niż szkód. Zaobserwowano więcej zgonów u pacjentów podanych tlenoterapii, jednak różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie wystąpiły różnice w użyciu leków przeciwbólowych między osobami stosującymi poszczególne metody leczenia. Ponadto autorzy są świadomi ograniczeń ich metaanalizy: tlenoterapia jest rzadko stosowana. Nie można wykluczyć, że część badań nie była indeksowana w przeszukanych bazach danych. Ponadto jakość włączonych badań była ogólnie niska, a ryzyko stroniczości wysokie. Wyniki dwóch badań (Rawles 1976 i Wilson 1997) muszą być interpretowane z ostrożnością, gdyż przeprowadzono je w poprzednim wieku. Badanie Rawles zostało przeprowadzone przed erą PCI i jego wyniki mogą nie mieć odpowiedniego zastosowania w dzisiejszych czasach. Śmiertelność była relatywnie niska i wyniosła średnio 1,7% w analizowanych badaniach, co może być spowodowane włączeniem do badań grup niskiego ryzyka.

Podsumowując, dane dotyczące skuteczności tlenoterapii w AMI są rzadko spotykane i o niskiej jakości. Wniosek o potencjalnej szkodliwości danej metody może wynikać z braku odpowiedniej mocy tych badań lub przypadku. Należy przeprowadzić badania, które pozwolą na jednoznaczne zaaprobowanie lub odrzucenie tej metody w leczeniu AMI.

## Bezpieczne połączenie opiatów i benzodiazepin stosowane w sedacji podczas echokardiografii przezprzełykowej

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-07-05

### Źródło informacji:

Kulveer M, Rokas N, Nicol SD et al. Safe combined intravenous opiate/benzodiazepine sedation for transoesophageal echocardiography. *Br J Cardiol*, 2010; 17: 125–127

### Autor doniesienia:

Ewa Szczerba

Trwają dyskusje na temat optymalnej strategii sedacji do zabiegów echokardiografii przezprzełykowej (TEE). Autorzy artykułu podkreślają, że mimo wcześniejszych badań wska-

zujących na potencjalne korzyści wynikające z połączenia opiatów i benzodiazepin podczas sedacji oraz opublikowanych zaleceń schematy używane w praktyce klinicznej podczas sedacji pacjentów do TEE różnią się znacząco między brytyjskimi ośrodkami. Wszystkie brytyjskie ośrodki rutynowo używają midazolamu, lecz jedynie 7% w połączeniu z opiatami. W 14% szpitalach nie stosuje się rutynowo sedacji podczas TEE. Brakuje wytycznych Brytyjskiego Towarzystwa Echokardiograficznego (BTE) na ten temat. Wynikiem tego jest różny sposób postępowania w stosowaniu różnych dawek leków. Autorzy utworzyli nowy schemat sedacji do TEE poprzez dożylną podanie petydyny i midazolamu i wykazali jego bezpieczeństwo oraz skuteczność.

W poprzednich badaniach wykazano, że ponad połowa pacjentów może być nadmiernie zsedowana podczas TEE. Niedawno przeprowadzona w Wielkiej Brytanii narodowa ankieta dotycząca bezpieczeństwa pacjentów podczas zabiegów medycznych naświetla szczególnie istotną stronę tego problemu — problematykę prowadzenia sedacji u osób w wieku podeszłym. Pacjenci ci stanowią istotną część badanych za pomocą TEE. Badania sugerują, że połączenie midazolamu z ultrakrótko działającym opiatem (remifentanyl) znacząco poprawia tolerancję TEE, co wiąże się z szybszym czasem rekonwalescencji po zabiegu. Autorzy zwracają uwagę na to, że stosowanie tego połączenia w codziennej praktyce kardiologicznej może się okazać niemożliwe, ponieważ wymaga nadzoru anestezjologa. Nieznane pozostają również długoterminowe skutki stosowania tego połączenia leków. Przy przygotowaniu proponowanego przez autorów schematu postępowania skorzystali oni z przeprowadzonej ogólnonarodowej ankiety dotyczącej sposobów indukowania sedacji do TEE w Wielkiej Brytanii. Z ankiety przeprowadzonej telefonicznie wśród 50 szpitali wynika, że miejscowe znieczulenie błony śluzowej gardła stosuje się w 81% szpitali akademickich i w 92% szpitali regionalnych. W 85% szpitali akademickich rutynowo podaje się znieczulenie dożylnie. We wszystkich ankietowanych szpitalach stosowano midazolam jako środek uspokajający, lecz opiaty dodatkowo podawano tylko w 1 ośrodku akademickim (4%) i 2 ośrodkach regionalnych (8%).

Podczas tworzenia protokołu uwzględniono długość i głębokość sedacji potrzebne do TEE oraz zasady lokalnych i narodowych wytycznych dotyczących bezpiecznego znieczulenia podczas zabiegów endoskopowych. Dane dotyczące zużytej ilości leków, szczegółów dotyczących procedury (zużyta ilość tlenu, monitorowanie, intubacje), działań niepożądanych oraz wrażenia i doznania pacjentów zostały przeanalizowane przez niezależnego eksperta, którego nie poinformowano o zmianach w protokole indukowania sedacji. Proponowane przez autorów połączenie petydyny z midazolamem zastosowano u 151 pacjentów (80 mężczyzn, 71 kobiet) poddanych TEE. U wszystkich chorych monitorowano zapis elektrokardiograficzny (EKG), ciśnienie tętnicze oraz saturację przez cały czas trwania zabiegu. Wszyscy pacjenci otrzymali 4 l/min tlenu poprzez wąż donosowy, lidokainę w sprayu na błonę śluzową gardła (3–4 psknięcia z 4% lidokainy) oraz początkową dawkę midazolamu podaną dożylnie. Początkowa dawka midazolamu wynosiła 2 mg. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat dawką początkową był 1 mg. Decyzję o podaniu kolejnej dawki (1 lub 2 mg) podejmowano na podstawie poziomu sedacji ocenianego 3–5 minut od podania leku. Dawka końcowa zależała od efektu klinicznego. Maksymalną dawkę ustalono na 10 mg midazolamu. Nie została ona osiągnięta u żadnego z badanych pacjentów. Średnia użyta ilość leku wynosiła 2 mg (1–8 mg). U 128 pacjentów (84%) zastosowano petydynę jako dodatkowy lek znieczulający. Spośród nich 119 (93%) otrzymało 25 mg petydyny, a 9 (7%) 50 mg leku. Ostatecznie do analiz włączono 100 osób, których jakościowe wyniki znieczulenia zobrazowano przy użyciu skali sedacji Ramsaya, by móc prowadzić dalszą analizę. U 72 pacjentów zakwalifikowanych do ostatecznej analizy osiągnięto poziom znieczulenia 2–3 według skali Ramsaya przed intubacją do TEE, a u 90 chorych

uzyskano ten poziom do końca zabiegu. Zaobserwowano znaczący spadek wartości ciśnienia tętniczego między początkiem a końcem procedury z początkowej wartości 130/70 mm Hg do 117/66 mm Hg ( $p = 0,04$ ), lecz nie spowodowało to okresowego niedotlenienia lub bradykardii w całej badanej grupie. Sześciu pacjentów (4%) wymagało dożylnego podania płynów z powodu spadku skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 100 mm Hg, a 2 spośród 151 początkowo włączonych badanych otrzymała flumazenil, by odwrócić działanie sedatywne benzodiazepin.

Autorzy, powołując się na wielośrodковую ankietę dotyczącą bezpieczeństwa zabiegów TEE, wypunktowują, że spośród 15 ośrodków uczestniczących w ankiecie tylko 1 rutynowo stosował znieczulenie u pacjentów. Takie czynniki jak potrzeba komfortu chorego i preferencje operatora, mogą zwiększyć częstość używania sedacji w najbliższych latach. Obecne wytyczne dotyczące bezpiecznego znieczulania wskazują na dobre strony rutynowej sedacji pacjentów do TEE, wskazując jednak na niebezpieczeństwa wynikające z braku regulacji w tym zakresie. Szczególnie podkreśla się działania niepożądane, takie jak nadmierna sedacja i depresja krążeniowo-oddechowa. W wytycznych podkreśla się bardzo wyraźnie, że znieczulenie musi być uważnie dostosowane do chorego, a kontakt werbalny powinien być zachowany przez cały czas trwania procedury. Klinicyści powinni być świadomi, że jeśli kontakt werbalny z pacjentem zostanie utracony, oznacza to, że wchodzi on w stan znieczulenia ogólnego. Wymaga to od klinicysty prowadzącego zabieg wcześniejszego odbycia odpowiednich szkoleń i odpowiedniego postępowania, łącznie z powiadomieniem innych specjalistów. W przygotowaniu wyżej proponowanego schematu postępowania podczas indukowania sedacji autorzy podjęli próbę zaadoptowania powyższych zasad dotyczących bezpieczeństwa podczas prowadzenia sedacji i znieczulenia do postępowania w codziennej praktyce klinicznej oraz dostosowania ich do poszczególnych pacjentów w zależności od poziomu znieczulenia, traktując jako docelowy poziom 3 sedacji na skali sedacji Ramsaya. Uwzględniając ostatnio podnieszone uwagi dotyczące niebezpieczeństw związanych z prowadzeniem sedacji u starszych pacjentów, autorzy proponują redukcję początkowej dawki midazolamu do 1 mg u pacjentów powyżej 75. roku życia. Proponowane w schemacie dawki benzodiazepin nie mają właściwości przeciwbólowych, dlatego do algorytmu postępowania dodatkowo włączono opiaty. Opiaty mają również właściwości sedatywne i mogą powodować depresję ośrodka oddechowego, co wywołało obawy o bezpieczeństwo ich stosowania podczas sedacji. Rezultaty uzyskane przez autorów sugerują, że petydyna może być bezpiecznie wykorzystywana w połączeniu z midazolamem w opisanym powyżej schemacie. Autorzy zwracają jednak uwagę na to, że 2 pacjentów wymagało podania flumazenilu z powodu nadmiernej sedacji.

Autorzy przyznają, że nie porównywali innych strategii prowadzenia sedacji, na przykład z wykorzystaniem fentanylu, i sugerują, że należałoby przeprowadzić więcej badań w celu wypracowania najlepszego połączenia leków. Jednak badanie to dowodzi użyteczności, bezpieczeństwa i praktyczności stosowania petydyny w połączeniu z midazolamem do uzyskania odpowiedniego poziomu

mu sedacji podczas TEE. Autorzy podkreślają, że aby prowadzić sedację w każdej grupie pacjentów, niezbędna jest znajomość dawek, okresów półtrwania i farmakokinetyki używanych leków. Autorzy zwracają również uwagę na pacjentów z ciężkimi współistniejącymi chorobami, na przykład serca, którzy nie mogą być poddani sedacji w celu przeprowadzenia TEE. Tej grupie pacjentów można zaproponować TEE bez sedacji, jeśli jest to badanie niezbędne do postawienia diagnozy. Alternatywnymi, suboptymalnymi rozwiązaniami mogą być ECHO przezskłatkowe lub inne metody obrazowania serca. Dodatkową informacją uzyskaną na podstawie wyników analizy badania ankietowego przeprowadzonego przed pro-

cedurą kliniczną jest mała znajomość wytycznych dotyczących sedacji pacjentów.

Podsumowując, za najważniejsze autorzy uznali wykazanie braku jednolitości w procedurach prowadzenia sedacji do zabiegów TEE w Wielkiej Brytanii i udowodnienie powszechności użycia benzodiazepin, które jednak rzadko łączy się z opiatami w tej procedurze. Podkreślono fakt wypracowania skutecznego protokołu dla prowadzenia sedacji przy użyciu midazolamu i petydyny oraz wprowadzenia go z powodzeniem do praktyki klinicznej. Autorzy zalecają wypracowanie ogólnonarodowej strategii dla prowadzenia sedacji do zabiegu TEE, która łączyłaby opiaty z benzodiazepinami.

## Zatrzymanie badania AVERROES ze względu na skuteczność eksperymentalnej terapii apiksabanem daje nadzieję na bezpieczne leczenie przeciwzakrzepowe

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-07-07

**Źródło informacji:**  
[www.bms.com](http://www.bms.com)

**Autor doniesienia:**  
Błażej Kozłowski

Apiksaban jest doustnym inhibitorem czynnika Xa. Jego skuteczność obecnie ocenia się u około 60 tys. pacjentów w wielu badaniach klinicznych poświęconych leczeniu chorób, takich jak: migotanie przedsionków, ostre zespoły wieńcowe, żylna choroba zatorowo-zakrzepowa.

Bristol-Myers Squibb Company 10 czerwca ogłosiła zatrzymanie badania trzeciej fazy AVERROES (*Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes*) ze względu na znacząco większą istotną redukcję liczby udarów mózgu i zatorowości obwodowej w grupie apiksabanu.

Randomizowane badanie AVERROES prowadzono od września 2007 roku w 36 krajach. Oceniano w nim efekty leczenia apiksabanem w dawce  $2 \times 5$  mg lub kwasem acetylosalicylowym w dawce 81–324 mg/d. Populację badania stanowiło 5600 pacjentów z migotaniem przedsionków, u których nie zdecydowano się na leczenie doustnym antymetabolitem witaminy K bądź takie leczenie było źle tolerowane. Pierwotnym punktem końcowym był czas do wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu, udaru krwotocznego mózgu bądź zatorowości obwodowej. Wtórny punkt końcowy stanowiły: udar niedokrwieny mózgu, udar krwotoczny mózgu, zatorowość obwodowa, zawał serca bądź zgon z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Obecnie trwają prace nad pełną analizą wyników badania AVERROES, jego pełne wyniki nie zostały jeszcze opublikowane.

## Nowy biomarker u pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST — wartość prognostyczna stężenia trwałego prekursora adrenomedulliny w badaniu LAMP II

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-07-07

**Autor doniesienia:**  
Łukasz Januszkiewicz

**Źródło informacji:**  
Dhillon OS, Khan SQ, Narayan HK et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin levels taken on admission and discharge in non-ST-elevation myocardial infarction. The LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II Study. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 125–133

Zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) występuje obecnie częściej niż zawał z uniesieniem odcinka ST

(STEMI) i chociaż śmiertelność wewnątrzszpitalna w tej grupie chorych jest niższa, to stopniowo wzrasta i w dłuższym okresie obserwacji jest wyższa niż w STEMI. W tej heterogenicznej grupie chorych bardzo ważna jest identyfikacja pacjentów z podwyższonym ryzykiem zgonu i wymagających odpowiedniej strategii leczenia. Skala GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) i oznaczanie NT-proBNP dostarczyły obiecujących metod stratyfikacji ryzyka, lecz żadna z nich nie jest w pełni różnicująca. Wydaje się, że najsukuczniejsza może okazać się tzw. strategia wielomarkerowa.

Złożona z 52 aminokwasów adrenomedullina to peptyd, którego stężenie jest podwyższone w niewydolności serca (HF) i w późniejszych okresach ostrego zespołu wieńcowego (ACS). Występuje w guzie chromochłonnym,



a także w sercu, mózgu, płucach, nerkach i przewodzie pokarmowym. Wywołuje efekt naczyniorozszerzający poprzez aktywację cyklicznego adenozyνομonofosforanu. Adrenomedullina zwiększa pojemność minutową serca, pobudza diurezę i wydalanie sodu, a jej podwyższone stężenia w HF i w ostrym zawale serca (AMI) rokują niekorzystnie. Oznaczanie stężenia tego biomarkera jest jednak trudne ze względu na krótki czas półtrwania, szybki klirens i obecność proteiny wiążącej. Adrenomedullina pochodzi z większego 185-aminokwasowego prekursora. Bardziej stabilny jest jednak środkowy fragment peptydu — 45-92 aminokwasowa pre-pro-adrenomedullina, która jest wydalana w równopolowej ilości i dzięki temu może być łatwym do oznaczania odpowiednikiem adrenomedulliny (sAM). W opisywanym badaniu autorzy oceniali wartość prognostyczną stężeń sAM oznaczanych przy przyjęciu i wypisie dla występowania głównych niekorzystnych zdarzeń sercowych (MACE) i porównać je ze stężeniami NT-proBNP oraz skalą GRACE.

Do badania włączono 745 pacjentów z NSTEMI przyjętych do uniwersyteckiego szpitala NHS w Leicester między sierpniem 2005 a kwietniem 2007 roku. Wyłączono chorych z nowotworem złośliwym po przeszczepie nerki lub operacji przeprowadzonej w ciągu ostatniego miesiąca. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmował: MACE, wraz ze śmiertelnością ogólną, hospitalizacją z powodu HF, powrotny AMI. Wszystkie powyższe oceniane osobno były drugorzędowymi punktami końcowymi, oceniano je po 30 dniach, 6 miesiącach i 2 latach. Hospitalizacja z powodu HF oznaczała przyjęcie do szpitala, gdy HF była jego główną przyczyną i wymagała podawania dużych dawek diuretyków, leków działających inotropowo dodatnio lub dożylnie mitratów. Powrotny AMI, podobnie jak NSTEMI, zdefiniowano według obowiązujących kryteriów.

Średni wiek pacjentów wyniósł  $70 \pm 12$  lat, 69% stanowili mężczyźni; 57,4% miało nadciśnienie tętnicze, 36,7% cukrzycę typu 2, 37,7% hipercholesterolemię; 14,6% chorych pochodziło z Subkontynentu Indyjskiego. Spośród 745 pacjentów 631 miało podwyższone stężenie sAM w próbce pobranej w ciągu 36 godzin od początku objawów, u 684 pobrano próbki przed wypisem, u 700 oznaczono NT-proBNP. W trakcie obserwacji (760 dni, 150–1059 dni) 120 (16,1%) pacjentów zmarło, 65 (8,7%) ponownie hospitalizowano z powodu HF, a 77 (10,3%) miało ponowny AMI.

Zarówno stężenia sAM przy przyjęciu, jak i przy wypisie były podwyższone: mediany odpowiednio: 0,81 nmol/l (0,06–5,75 nmol/l) i 0,76 nmol/l (0,25–6,95 nmol/l) w porównaniu z grupą kontrolną (721 osób, 417 mężczyzn, średni wiek 61,6 roku; mediana 0,47 nmol/l; 0,27–1,18 nmol/l). Niezależnymi predyktorami sAM przy przyjęciu były: wiek, GFR, cukrzyca, klasa Killipa > 1, terapia diuretykami pętlowymi (wszystkie  $p < 0,001$ ). Niezależnymi predyktorami sAM przy wypisie okazały się: wiek, GFR, klasa Killipa > 1 (wszystkie  $p < 0,001$ ), terapia diuretykami pętlowymi ( $p = 0,026$ ), oraz MI w wywiadzie ( $p < 0,02$ ). Beta-adrenolityki nie były znaczącym predyktorem stężeń sAM.

Stężenia sAM były także podwyższone u pacjentów, o których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy w porównaniu z chorymi, u których nie zaobserwowano pierwszorzędowego punktu końcowego (sAM przy przyjęciu 1,11 nmol/l; 0,06–5,75 nmol/l v. 0,72 nmol/l; 0,09–

–2,75 nmol/l;  $p < 0,001$ ; sAM przy wypisie 1,09 nmol/l; 0,33–6,95 nmol/l v. 0,70 nmol/l; 0,25–6,66 nmol/l;  $p < 0,001$ ). Obydwie wartości korelowały istotnie z innymi zmiennymi (m.in. MACE, wiek, GFR, frakcja wyrzutowa, stężenie troponiny, skala GRACE przy wypisie).

Analiza Coxa wykazała, że stężenia sAM uzyskane przy przyjęciu pomagały przewidywać MACE (HR 9,75;  $p < 0,001$ ) wraz z wiekiem, a także w podgrupie pacjentów z wykonanym badaniem echokardiograficznym, z pogorszoną funkcją lewej komory (HR 1,95;  $p = 0,001$ ). Stężenia sAM przy wypisie również były predykcyjne (HR 7,54;  $p < 0,001$ ) wraz z wiekiem i klasą Killipa > 1 (HR 1,49;  $p = 0,021$ ).

Ponadto wysokie stężenia sAM przy przyjęciu mocniej korelowały z wystąpieniem zgonu niż sAM przy wypisie (HR: 16,68 v. 7,70; w obydwu przypadkach  $p < 0,001$ ). Za pomocą analizy Kaplana-Meiera udało się podzielić badaną populację na 3 grupy: niskiego, średniego i wysokiego ryzyka (test log rank: 75,44;  $p < 0,001$ ). Krzywe szybko się rozchodzą tak, że w grupie niskiego ryzyka nie wystąpiły zgony, w grupie średniego ryzyka — 1 zgon, a w grupie wysokiego ryzyka — 19. Analiza wieloczynnikowa zgonów w obserwacji 30-dniowej pokazała, że wzrost sAM przy przyjęciu o wartości odchylenia standardowego wiązała się z 117-krotnym wzrostem ryzyka (95% CI 8,35–1,63618;  $p < 0,001$ ) w porównaniu z wypisowym sAM (HR 27,89; 95% CI 3,77–206,53;  $p = 0,001$ ). Stężenie sAM przy przyjęciu korelowało również z nawrotem HF (HR 2,77;  $p = 0,018$ ) wraz z klasą Killipa > 1 (HR 2,77;  $p = 0,003$ ) i pogorszoną funkcją lewej komory (HR 2,00;  $p = 0,028$ ), lecz słabiej niż wypisowe sAM (HR 15,99;  $p < 0,001$ ). Dzięki temu oba oznaczenia są przydatne w przewidywaniu wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego. Nie zaobserwowano związku z ponownym MI.

Za pomocą regresji Coxa udowodniono, że sAM przy przyjęciu, skala GRACE, NT-proBNP były niezależnymi predyktorami wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego: NT-proBNP — HR 1,54; 95% CI 1,07–2,24;  $p = 0,027$ , skala GRACE — HR 1,01; 95% CI 1,01–1,02;  $p = 0,001$ , sAM przy przyjęciu — HR 3,44; 95% CI 1,25–9,50;  $p = 0,017$ . Wartość sAM przy przyjęciu była silniejszym predyktorem zgonu w okresie 6-miesięcznym niż skala GRACE (HR 2,45;  $p = 0,002$ ; HR 1,01;  $p = 0,045$ ) i była jedynym niezależnym czynnikiem wystąpienia zgonu w okresie 30-dniowym (HR 66,89;  $p = 0,004$ ; 95% CI 0,85–0,95;  $p < 0,001$ ).

W dyskusji autorzy podkreślają, że zgodnie z ich wiedzą jest to pierwsze badanie opisujące dużą wartość prognostyczną sAM u pacjentów z NSTEMI. Stężenia sAM przy przyjęciu silnie korelują ze zwiększoną śmiertelnością, szczególnie tą wczesną. Są także lepsze w tym przypadku niż NT-proBNP i skala GRACE, podczas gdy stężenia sAM przy wypisie silniej korelują z nawrotem HF i są porównywalne do NT-proBNP.

Adrenomedullina wykazuje liczne działania kardioprotekcyjne, dlatego też wydaje się dziwne, że jej podwyższone stężenia wiążą się z występowaniem niekorzystnych zdarzeń. Uważa się, że adrenomedullina stanowi przeciwwagę dla negatywnych procesów toczących się w mięśniu sercowym, co potwierdza fakt, że wlewy z adrenomedulliny poprawiają frakcję wyrzutową. Podobny paradoks zaobserwowano w przypadku NT-proBNP. Silny związek z niekorzystnymi zdarzeniami jasno podkreśla znaczenia

adrenomedulliny jako niezależnego neurohormonalnego szlaku i wskazuje na nowe możliwości terapii.

Międzynarodowe wytyczne dotyczące postępowania z pacjentami z NSTEMI podkreślają potrzebę stratyfikacji ryzyka. W przedstawianym badaniu wykazano, że dodając wartość odcięcia sAM na poziomie 1,11 nmol/l do skali GRACE, znacząco poprawia się stratyfikację ryzyka w porównaniu z samą skalą GRACE. Ponadto wstępne dane wskazują, którzy pacjenci mogą odnieść największe korzyści z rewaskularyzacji.

W ograniczeniach badania wymieniono: jednośrodkowy charakter badania; niski wskaźnik wczesnych rewa-

skularyzacji (23,5% do 30. dnia) może nie odpowiadać obecnie stosowanemu bardziej inwazyjnemu podejściu; w analizie ryzyka nie można wykluczyć stronniczości.

Podsumowując, jest to pierwsze badanie potwierdzające aktywację układu adrenomedulliny w grupie pacjentów z NSTEMI. sAM to trwały prekursor wydalany w równopolowej ilości co adrenomedullina, który jest nowym biomarkerem niekorzystnych zdarzeń, zgonu i ponownej hospitalizacji z powodu HF, dostarczającym więcej informacji niż NT-proBNP i skala GRACE. Stężenie sAM przy przyjęciu jest silnym predyktorem wczesnej śmiertelności i gdy wynosi  $> 1,11$  nmol/l, uzupełnia skalę GRACE, poprawiając stratyfikację ryzyka.

## Czy statyny w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych są równie skuteczne jak w profilaktyce wtórnej? Wyniki metaanalizy

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-07-07

### Źródło doniesienia:

Ray KK, Seshasai SR, Erqou S et al. *Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. Arch Intern Med, 2010; 170: 1024–1031*

### Autor doniesienia:

Jan Ciszewski

Statyny są jednymi z najczęściej stosowanych leków u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wobec ugruntowanej i bezspornej roli w redukcji śmiertelności wśród pacjentów z chorobą wieńcową brakuje jednoznacznych danych przemawiających za stosowaniem tych leków w prewencji pierwotnej. Część badaczy wskazuje na potencjalne niekorzystne działania statyn wśród niektórych osób bez choroby wieńcowej. Wyniki opublikowanego niedawno dużego badania JUPITER, które informowało aż o 20-procentowej redukcji śmiertelności dzięki stosowaniu statyn w prewencji pierwotnej, przez wielu badaczy są uznawane za wyolbrzymione lub uzyskane przypadkowo dzięki szczególnym właściwościom badanej populacji (wielkość redukcji stężenia cholesterolu LDL, wpływ stężenia hs-CRP). Do wyników dotychczas opublikowanych metaanaliz należy również podchodzić krytycznie ze względu na istotne ograniczenia metodyczne: albo służyły one do oceny różnic między poszczególnymi statynami i pierwotnie nie zawierały łącznych wyników dla całej grupy leków, albo zawierały wyniki badań z niepełną randomizacją, albo też populacje poddane analizie składały się również z pacjentów z chorobą wieńcową. Celem autorów omawianej pracy była próba odpowiedzi na pytanie, czy statyny zmniejszają śmiertelność w prewencji pierwotnej w populacji osób z podwyższonym ryzykiem.

Do metaanalizy włączano badania z pełną randomizacją, grupą kontrolną otrzymującą placebo, zawierające dane dotyczące śmiertelności ogółem, na których populację składały się osoby bez choroby wieńcowej. Badania wyszukiwano za pomocą baz MEDLINE i Cochrane Collaboration w przedziale czasowym: od stycznia 1979 do maja

2009 roku. W przypadku dużych badań, których populację stanowili również pacjenci z chorobą wieńcową, dążono do uzyskania danych odnoszących się wyłącznie do osób bez choroby wieńcowej. W ten sposób uzyskano także informacje, które dotychczas nie były publikowane.

Do ostatecznych analiz włączono 11 badań (JUPITER, ALLHAT, ASCOT, MEGA, AFCAPS/TextCAPS, WOSCOPS, PROSPER, CARDS, ASPEN, PREVENT IT, HYRIM) obejmujących łącznie 65 229 pacjentów. Zsumowany okres obserwacji wynosił ok. 244 000 pacjentolat (średni okres follow-up: 3,7 roku), w którym stwierdzono 2793 zgonów. Średnia śmiertelność w przeliczeniu na 1000 pacjentolat wynosiła 10,7 dla grupy przyjmującej statynę v. 11,4 dla grupy stosującej placebo. Użycie statyn nie wiązało się z istotną redukcją śmiertelności: RR 0,91 (95% CI 0,83–1,01). Powyższe analizy wykonano również ponownie po wyłączeniu badań CARDS i ASPEN, które obejmowały wyłącznie chorych na cukrzycę. Otrzymane wyniki nie różniły się istotnie od rezultatów prezentowanych powyżej: RR 0,92 (95% CI 0,84–1,02). Nie zaobserwowano istotnej heterogeniczności badanej populacji:  $I^2 = 29\%$ ,  $p = 0,23$ . Również test „funnel plot” wykrywający „publication bias” okazał się negatywny. Ponadto nie zaobserwowano istotnej korelacji między redukcją śmiertelności a średnim stężeniem wstępnym cholesterolu LDL ( $p = 0,97$ ) oraz redukcją stężenia cholesterolu LDL podczas badania ( $p = 0,62$  oraz  $p = 0,46$  dla redukcji mierzonej odpowiednio jako wartość bezwzględna i procentowa).

Wyniki przedstawionej metaanalizy wykazały, że stosowanie statyn w prewencji pierwotnej u osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przez średnio 3,7 roku nie wiąże się z istotną redukcją śmiertelności. Nie potwierdzają one co prawda hipotez o negatywnym wpływie statyn u osób bez choroby wieńcowej, jednak sugerują, że korzyści ze stosowania tych leków w prewencji pierwotnej mogą być w rzeczywistości mniejsze niż się spodziewano. Wskazują ponadto, że należy zachować szczególną ostrożność w ekstrapolowaniu wyników badań na populacje o niższym ryzyku. Brak różnic w wynikach po wyłączeniu badań, których uczestnikami byli chorzy na cukrzycę, sugeruje, że w tym przypadku cukrzyca może nie

być pełnym równoważnikiem choroby wieńcowej. Z kolei brak korelacji między wielkością redukcji stężenia cholesterolu LDL a redukcją śmiertelności stanowi istotny głos w analizie wyników badania JUPITER. W podsumowaniu pracy autorzy zwracają uwagę, że statyny są powszech-

nie zalecane w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych wysokiego ryzyka. Postulują, że w świetle przedstawionych wyników należy krytycznie rozpatrzyć zasadność ich stosowania w prewencji pierwotnej u osób z niższym ryzykiem.

## Koronarografia w porównaniu z oceną rezerwy przepływu wieńcowego u pacjentów z chorobą wielonaczyniową — analiza badania FAME

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2010-07-08

### Źródło informacji:

Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B et al. *Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study. J Am Coll Cardiol, 2010; 55: 2816–2821*

### Autor doniesienia:

Lukasz Januszkiewicz

Identyfikacja zwężenia tętnicy wieńcowej odpowiedzialnego za zawał serca (MI) jest niezbędna u pacjentów z chorobą wielonaczyniową w celu dokonania stosownej rewaskularyzacji. Zmniejszenie obszaru niedokrwienia dzięki udrożnieniu naczynia odpowiedzialnego za dolegliwości prowadzi do poprawy stanu pacjenta i wyników długoterminowych, podczas gdy rewaskularyzacja zmian, które nie są odpowiedzialne za objawy chorego, wzbudza kontrowersje. Opublikowane na łamach *New England Journal of Medicine* wyniki badania FAME (*Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation*) potwierdziły potrzebę rozwijania strategii leczenia zmian odpowiedzialnych za dolegliwości pacjenta oraz tych wpływających na nie.

Pacjenci z wielonaczyniową chorobą wieńcową (CAD) stanowią grupę, w której szczególnie trudno jest określić zmianę odpowiedzialną za odwracalne niedokrwienie. Metody nieinwazyjne, zwłaszcza testy wysiłkowe, zwykle nie pozwalają na precyzyjne zlokalizowanie obszaru niedokrwienia. Dlatego też u tych pacjentów wykonuje się koronarografię w celu identyfikacji zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie i podjęcia decyzji o rewaskularyzacji. Generalnie uważa się, na podstawie wyników randomizowanych badań, a także codziennej praktyki, że zwężenia  $\geq 50\%$  powinno się poddawać rewaskularyzacji. Jednak angiografia tętnic wieńcowych często nie pozwala precyzyjnie określić zmian odpowiedzialnych za niedokrwienie.

Pomiar cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR) jest dokładnym i dogodnym badaniem, za pomocą którego można dobrze ocenić zwężenia istotne hemodynamicznie. Wartość  $FFR \leq 0,80$  pozwala na rozpoznanie zwężenia odpowiedzialnego za niedokrwienie z dokładnością  $> 90\%$ . W randomizowanym badaniu FAME porównywano zabieg przeszłokrojnej angioplastyki wieńcowej (PCI) z użyciem FFR z PCI bez FFR u pacjentów z wielonaczyniową CAD. W obserwacji 1-roczonej wykazano, że użycie FFR znacząco zmniejsza wystąpienie złożonego punktu końcowego (zgon, MI, ponowna rewaskularyza-

cja). W prezentowanej analizie autorzy zbadali związek między zwężeniem ocenianym angiograficznie a istotnością stenozy w FFR. Dodatkowo, oceniono liczbę funkcjonalnie istotnych zwężeń ( $FFR \leq 0,80$ ) u wszystkich pacjentów z 2- lub 3-naczyniową chorobą wieńcową z ramienia FFR badania FAME.

Do subanalizy korelacji między zwężeniem ocenianym w koronarografii a w FFR włączono wszystkich 509 pacjentów z ramienia FFR badania FAME. W badaniu FAME 1005 pacjentów z chorobą wielonaczyniową randomizowano do grupy PCI z angiografią (496 osób) lub do grupy PCI z FFR (509 osób). Jeszcze przed randomizacją operator wskazywał zwężenia  $\geq 50\%$  wymagające zabezpieczenia stentem. W ramieniu PCI z angiografią wszystkie takie zmiany pokryto stentem. W ramieniu PCI zastentowano zmiany, w których FFR wyniósł  $\leq 0,80$ . Kryteria włączenia do badania FAME były liberalne i dzięki temu profil badanych osób odpowiadał pacjentom, jacy zwykle trafiają do pracowni hemodynamicznych. Wyłączono chorych z istotnie zwężonym pniem lewej tętnicy wieńcowej, skrajnie krętymi i zwapniałymi zmianami w naczyniach, we wstrząsie kardiogenym oraz poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG).

Chorobę wielonaczyniową zdefiniowano jako  $\geq 50\%$  zwężenie w co najmniej 2 głównych, nasierdziowych tętnicach wieńcowych, które operator uznawał za wymagające stentowania. Przed randomizacją operator klasyfikował zwężenia do 3 kategorii: 50–70%, 71–90% i 91–100%. W ramieniu FFR zmiany  $> 0,80$  uznawano za nieistotne i nie implantowano w nich stentu. Definicje funkcjonalnej 0-, 1-, 2- lub 3-naczyniowej CAD oparto na liczbie głównych tętnic z  $FFR \leq 0,80$ . Pacjent z angiograficzną CAD mógł być zakwalifikowany do grupy z 0-, 1-, 2-, lub 3-naczyniową CAD po pomiarze FFR. FFR zdefiniowano jako stosunek wartości ciśnienia za zwężeniem do ciśnienia mierzonego proksymalnie do zmiany w czasie maksymalnej hiperemii, którą indukowano, podając  $140 \mu\text{g/kg/min}$  adenozyne dożylnie.

Wśród 509 włączonych do badania pacjentów zidentyfikowano 1414 zmian w tętnicach wieńcowych (średnio  $2,8 \pm 1,0$  zmian na pacjenta). W 94% zmian skutecznie przeprowadzono FFR. Spośród 85 zmian, w których nie udało się wykonać badania, 58 było przewlekłe zamkniętych, a w 27 o niepowodzeniu badania zaważyły przyczyny techniczne. Zmian tych nie uwzględniano w analizie. Zatem z pozostałych 1329 zmian 620 (49%) należało do kategorii 50–70% zwężeń, 513 (39%) do 71–90% zwężeń, a 196 (15%) do 91–99% zwężeń. Ze wszystkich 1329 zmian 816 (61%) było poniżej progu niedokrwienia

(FFR  $\leq$  0,80). Spośród zmian 50–70% w angiografii 402 (65%) w FFR były  $>$  0,80, a 218 (35%) FFR  $\leq$  0,80. Wśród zwężeń z grupy 71–90% w 104 przypadkach FFR wyniósł  $>$  0,80, a w 409 (80%) FFR był  $\leq$  0,80. W grupie 91–99% zwężeń 7 (4%) miało FFR  $>$  0,80, a 189 (96%) FFR  $\leq$  0,80.

Spośród 509 pacjentów z ramienia FFR 115 (23%) miało angiograficzną chorobę 3-naczyniową, a 394 (77%) angiograficzną chorobę 2-naczyniową. Ze 115 pacjentów z chorobą 3-naczyniową funkcjonalną chorobę 3-naczyniową stwierdzono u 16 (14%) osób, 49 (43%) miało funkcjonalną chorobę 2-naczyniową, 39 (34%) funkcjonalną chorobę 1-naczyniową, a u 11 (9%) nie stwierdzono funkcjonalnie istotnych zwężeń. Spośród 394 pacjentów z angiograficzną chorobą 2-naczyniową u 170 (43%) potwierdzono ją w FFR, 176 (45%) miało funkcjonalną chorobę 1-naczyniową, a u 48 (12%) nie stwierdzono funkcjonalnie istotnych zwężeń.

Głównym wnioskiem z tej analizy jest fakt, że 65% zwężeń z kategorii 50–70% okazało się funkcjonalnie nieistotnymi mierzonymi w FFR. Ponadto, nawet w kategorii istotniejszych zwężeń (71–90%) 20% zmian nie powodowało odwracalnego niedokrwienia ocenianego za pomocą FFR. Dlatego też u pacjentów z wielonaczyniową CAD i zwężeniach 50–90% nie można polegać jedynie na koronarografii, oceniając zwężenia istotne hemodynamicznie. Jedynie w przypadku zwężeń 91–99% zwężenie oceniane wizualnie koreluje z istotnością zwężenia w FFR. Niemniej ważny wydaje się fakt, że badanie FFR pozwoliło na redukcję liczby istotnie hemodynamicznie zwężonych naczyń z funkcjonalnego punktu widzenia. Spośród wszystkich pacjentów z 3-naczyniową CAD 86% osób miało 2 lub mniej chorych tętnic wieńcowych.

Niedokrwienie miokardium jest odpowiedzialne za dolegliwości pacjenta i dalsze wyniki leczenia. Dlatego rewaskularyzacji należy poddać tylko te zmiany, które rzeczywiście to niedokrwienie powodują. Nieinwazyjne testy wysiłkowe, które są *notabene* wykonywane u blisko połowy pacjentów poddanych PCI, często nie są w stanie określić, która zmiana jest odpowiedzialna za odwracalne niedokrwienie. Dlatego lekarze opierają się głównie na koronarografii w wyborze istotnych hemodynamicznie zwężeń. Uwzględniając wyniki tego i innych badań, można stwierdzić, że zwężenia ocenione jako istotne angiograficznie w niewielkim stopniu korelują z obecnością niedokrwienia mięśnia sercowego i są gorsze niż pomiar FFR. Jest to najbardziej prawdopodobne wyjaśnienie ko-

rzystnych wyników badania FAME, w którym wykazano 30–35-procentowy spadek występowania niekorzystnych zdarzeń w grupie PCI z FFR niż w grupie PCI bez FFR po roku od wszczęcia stentu uwalniającego lek pacjentom z wielonaczyniową CAD.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że we wszystkich poprzednich randomizowanych badaniach porównujących różne strategie leczenia CAD zmiany istotne hemodynamicznie leczone PCI oceniano jedynie za pomocą angiografii, a w najlepszym przypadku w połączeniu z danymi klinicznymi pacjenta. W tak często cytowanym badaniu SYNTAX, w którym udowodniono mniejszą skuteczność PCI w porównaniu z CABG u pacjentów z 3-naczyniową CAD, głównym celem leczenia była rewaskularyzacja z anatomicznego, a nie jak w badaniu FAME funkcjonalnego punktu widzenia, który w opisywanej analizie okazał się lepszy od anatomicznej rewaskularyzacji.

Mimo że do pośrednich porównań między badaniami należy podchodzić ze szczególną ostrożnością, wydaje się, że gdyby w ramionach PCI badań SYNTAX, COURAGE czy BARI 2D oceniać istotność zwężeń za pomocą FFR, mogłoby to poprawić wyniki leczenia za pomocą PCI w porównaniu z innymi metodami. Innym, również ważnym, celem leczenia jest eliminacja dolegliwości bólowych pacjentów, co w ramieniu FFR badania FAME udało się aż u 81% chorych — wartość ta dobrze koreluje z wartościami osiąganymi w stentowaniu zmian na podstawie angiografii czy samej farmakoterapii, mimo mniejszej liczby użytych stentów. Potwierdza to wysoką skuteczność PCI z FFR w eliminowaniu dolegliwości bólowych.

Jednym z ograniczeń badania FAME była wizualna ocena istotności zmian w koronarografii przez operatora wraz z danymi klinicznymi. Wiadomo, że istnieją duże zmienności w ocenie istotności zwężenia przez operatorów, lecz autorzy nie uważają, by wpłynęło to na błąd w przyporządkowaniu zmiany do odpowiedniej kategorii, gdyż FFR mierzono po klasyfikacji zmiany. Odpowiada to codziennej pracy w pracowni kardiologii inwazyjnej. Ponadto operator wiedział, że istnieje 50-procentowa szansa, iż pacjent zostanie randomizowany do grupy PCI z FFR bądź PCI bez FFR.

Podsumowując, u pacjentów z wielonaczyniową CAD angiografia jest niewystarczającym narzędziem do oceny zwężeń odpowiedzialnych za niedokrwienie, które są rozpoznawane w FFR. Ta rozbieżność jest widoczna nie tylko w grupie zwężeń 50–70%, lecz także w większych zwężeniach — 71–90%.