

Przegląd Doniesień Naukowych

Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego



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

Nr 11, listopad 2010

Tirofiban w dawce nasycającej poprawia rokowanie pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST: wyniki badania On-TIME 2

na www.ptkardio.pl od 2010-06-18

Źródło informacji:

Berg JM, van't Hof AWJ, Dill T i wsp. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2446–2455

Autor doniesienia:

Lukasz Januszkiewicz

Głównym czynnikiem poprawiającym rokowanie pacjentów z zawałem z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) jest wczesne i kompletne przywrócenie przepływu w tętnicy dozawowej, a najskuteczniejszą metodą rewaskularyzacji w takiej sytuacji pozostaje pierwotna przezskórna angioplastyka wieńcowa (pPCI, *primary percutaneous coronary intervention*). Transport chorego do pracowni hemodynamicznej nieuchronnie prowadzi do opóźnienia plastyki i wydłużenia okresu niedokrwienia, dlatego tak ważne jest wczesne podanie środków przeciwkrzepliwych, które mogą zmniejszyć liczbę powikłań okołozabiegowych. Udowodniono, że inhibitory receptora GP IIb/IIIa hamują agregację płytek i obniżają ryzyko powikłań u pacjentów poddanych pPCI. W randomizowanym, podwójnie ślepy, z placebo jako próbą kontrolną, badaniu On-TIME 2 (*Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation 2*) autorzy ostatnio wykazali, że tirofiban — antagonist receptoru GP IIb/IIIa — podany w karetkce pogotowia poprawia ustępowanie zmian odcinka ST (rezolucję) u pacjentów ze STEMI poddanych pPCI. Niestety to badanie nie miało wystarczającej mocy, aby ocenić wpływ dawki

nasycającej tirofibanu na wyniki leczenia. W opisywanym badaniu autorzy przedstawili wyniki zbiorczej analizy wpływu wczesnie podanej dawki nasycającej tego leku na wyniki terapii. Większa liczba włączonych chorych pozwoliła również na analizę podgrup dotyczącą pacjentów, którzy mogą odnieść największe korzyści z otrzymania tirofibanu.

Wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie On-TIME 2 składało się z 2 faz: pierwszej — randomizowanej i otwartej oraz drugiej — randomizowanej, podwójnie ślepej, z placebo. Włączono chorych ze STEMI zakwalifikowanych do pPCI; STEMI zdefiniowano zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Wyłączono pacjentów z poważną chorobą nerek, utrwalonym nadciśnieniem tętniczym, zwiększonym ryzykiem krwawienia, blokiem lewej odnogi pęczka Hisa, oczekiwanym czasem przeżycia < 1 roku oraz we wstrząsie kardiogenym.

Pacjentów randomizowano do jednego z wymienionych metod leczenia przedszpitalnego: tirofiban (w bolusie 25 µg/kg oraz 0,15 µg/kg/min w dalszym wlewie); brak tirofibanu (faza 1) lub placebo (faza 2). Ponadto w karetce lub w szpitalu pacjenci otrzymywali dożylnie 5000 j. heparyny, 500 mg kwasu acetylosalicylowego dożylnie i klopidogrel doustnie w dawce nasycającej 600 mg.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było wystąpienie niekorzystnych zdarzeń sercowych (MACE, *major adverse cardiac events*): zgonu, nawrotu zawału serca (MI, *myocardial infarction*) lub pilnej, ponownej rewaskularyzacji naczynia do 30. dnia obserwacji. Drugorzędowym punktem końcowym była 1-rocza śmiertelność ogólna.

W fazie otwartej, przeprowadzonej od czerwca 2004 do czerwca 2006 roku, uczestniczyło 414 pacjentów hospitalizowanych w 2 ośrodkach, a w fazie podwójnie ślepej, trwającej od czerwca 2006 do listopada 2007 roku,

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

brało udział 984 chorych w 24 ośrodkach. Następnie, odpowiednio, część chorych otrzymywała wlew z tirofibanu w trybie podwójnie zaslepionym lub otwartym: 709 przyjmowało tirofiban, a 689 placebo lub nie stosowało tirofibanu. Po wyłączeniu chorych, u których nie wykonywano koronarografii lub PCI, analizie poddano 602 osób z grupy tirofibanu i 601 z grupy placebo lub bez tirofibanu, u których przeprowadzono pPCI. Badane grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem danych demograficznych i angiograficznych. Pacjenci z podgrupy otwartej mieli wyższe ciśnienie rozkurczowe, ale zbliżone ciśnienie skurczowe; częściej mieli również implantowane stenty uwalnijące leki (DES, *drug eluting stents*) — odpowiednio 32,3% i 23,6%; $p = 0,001$. W obu fazach wczesny bolus z tirofibanu poprawiał rezolucję odcinka ST w godzinę po PCI zarówno w okresie miesięcznym, jak i rocznym, w porównaniu z grupą placebo lub bez tirofibanu. Po połączeniu analiz obu faz grupa otrzymująca tirofiban nie różniła się istotnie statystycznie od grupy placebo lub bez tirofibanu pod względem danych klinicznych i angiograficznych.

Trzydziestodniowy *follow-up* był kompletny u 1339 (96%) osób, 50 pacjentów (3,6%) nie podpisało zgody na udział w badaniu, a z 9 (0,6%) stracono kontakt. Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 5,8% pacjentów z grupy tirofibanu i u 8,6% z grupy placebo/bez tirofibanu [iloraz szans (OR): 0,65; 95% przedział ufności (CI): 0,43–0,99; $p = 0,043$]. Całkowita śmiertelność wyniosła 2,2% w grupie tirofibanu i 4,1% w grupie placebo/bez tirofibanu (OR: 0,53, 95% CI: 0,28–1,01; $p = 0,051$), a poważne krwawienia wystąpiły w grupie tirofibanu u 3,4% chorych i 2,9% w grupie placebo/bez tirofibanu (OR: 1,19, 95% CI: 0,64–2,21; $p = 0,58$). Statystycznie mniej pacjentów doznało udaru w grupie przyjmującej tirofiban (0,3% v. 1,4%, OR: 0,215; CI: 0,046–0,999; $p = 0,03$). Wytworzone za pomocą testu log-rank krzywe Kaplana-Meiera wykazały, że u chorych przyjmujących tirofiban rzadziej pojawiały się niekorzystne zdarzenia (94% tirofiban; 91,5% w grupie placebo; $p = 0,04$). W grupie pacjentów, w której wykonano pPCI do 75 minut od początku objawów, MACE wystąpiły u 4,3% chorych przyjmujących tirofiban i u 8,1% osób stosujących placebo/bez tirofibanu (OR: 0,51; 95% CI: 0,26–0,99). Test Breslow-Day dla czasu od objawów do postawienia diagnozy (≤ 75 min lub > 75 min) nie wykazał istotności statystycznej ($p = 0,216$). Natomiast u wszystkich chorych, u których wykonano pPCI, MACE wystąpiły u 4,5% osób w grupie tirofibanu i 8,5% w grupie placebo/bez tirofibanu (OR: 0,50; 95% CI: 0,31–0,82).

Roczny *follow-up* był kompletny u 94,8% pacjentów; jego średni czas wyniósł: 361 ± 76 dni. Śmiertelność ogólna wyniosła 3,7% w grupie tirofibanu i 5,8% w grupie placebo/bez tirofibanu (OR: 0,63; 95% CI: 0,38–1,06; $p = 0,08$). Ponadto śmiertelność była niższa

w grupie, która otrzymała wlew z tirofibanu w ciągu pierwszych 75 minut od początku objawów (1,8% v. 4,3%; $p = 0,059$), podczas gdy różnice te były mniejsze w grupie z wlewem po 75 minutach od początku objawów (5,7% v. 6,2%; $p = 0,803$). Analiza *post-hoc* wykazała, że w podgrupie leczonej pPCI roczna śmiertelność okazała się znacząco niższa w grupie przyjmującej tirofiban niż w grupie placebo/bez tirofibanu (2,4% v. 5,5%; $p = 0,007$).

Zbiorcza analiza obu faz badania On-TIME 2 wykazała, że wczesny wlew z tirofibanu w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym, heparyną i kłopidogrelem w dużej dawce poprawia wyniki leczenia krótkoterminowego, nie zwiększając istotnie ryzyka krwawień. Ponadto w rocznym *follow-up* utrzymał się silny trend w kierunku niższej śmiertelności w tej grupie. Efekt ten był jeszcze bardziej widoczny u pacjentów, którzy otrzymali bolus z tirofibanu w krótkim czasie od początku objawów, i u chorych poddanych pPCI. Wczesny wlew z tirofibanu w karetce poprawia rezolucję odcinka ST zarówno przed, jak i po pPCI. Gorsza rezolucja odcinka ST w grupie placebo/bez tirofibanu może odzwierciedlać niedostateczne zahamowanie funkcji płytek za pomocą kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu.

Niezwykle istotne jest, że tirofiban obniżał śmiertelność i potrzebę wykonania koronarografii w trybie pilnym. Jest to prawdopodobnie związane ze zwiększoną reperfuzją miokardium. Korzystny wpływ tirofibanu na MACE po 30 dniach i śmiertelność był silniejszy u pacjentów z krótszym okresem od wystąpienia objawów do plastyki i u osób poddanych pPCI. Wiąże się to z litycznym działaniem inhibitora GP IIb/IIIa na świeżą skrzeplinę. U pacjentów, którzy otrzymali tirofiban w ciągu 75 minut od wystąpienia objawów, częściej uzyskiwano przepływ TIMI 3 (27,4% v. 19,4%; $p = 0,02$). Dlatego tak ważne jest szybkie podanie tego typu leków w karetce. W opisywanym badaniu mediana czasu od początku objawów do podania leków wyniosła 90 minut, co wygląda korzystnie, jeśli porównamy ten czas z okresem uzyskanym w badaniach BRAVE-3 czy FINESSE (odpowiednio 200 i 165 minut). Wyniki badania On-TIME są także zgodne z wynikami badania ADMIRAL, w którym chorzy wcześniej otrzymujący abciximab odnieśli korzyści z tego postępowania. Należy podkreślić, że najwyższe korzyści ze stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa odnoszą pacjenci, u których podano leki z tej grupy w ciągu „złotej godziny” od początku objawów.

Podsumowując, wczesnie podany wlew z tirofibanu w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem i heparyną niefrakcjonowaną poprawia wyniki leczenia po pPCI u pacjentów ze STEMI, nie zwiększając ryzyka krwawień. Dlatego tak ważna jest wczesna diagnoza zawału, już w karetce, która umożliwia szybkie wdrożenie leczenia przeciwkrzepliwego.

Wlew z autologicznych, delipidowanych lipoprotein HDL: ocena bezpieczeństwa i możliwości nowej metody leczenia u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym

na www.ptkardio.pl od 2010-06-18

Źródło doniesienia:

Waksman R, Torguson R, Kent KM i wsp. A first-in-man, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and feasibility of autologous delipidated high-density lipoprotein plasma infusions in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2727–2735

Autor doniesienia:

Lukasz Januszkievicz

Badania przeprowadzone w ciągu ostatniej dekady wykazały, że leki obniżające stężenie cholesterolu o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) zmniejszają częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych o 30–45%. Jednak nadal u wielu pacjentów dochodzi do kolejnego zawału serca czy udaru mózgu. U chorych z grupy wysokiego ryzyka stężenie cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*) jest często obniżone, a także jest ono niezależnym czynnikiem wpływającym na ryzyko sercowo-naczyniowe. Niektóre badania sugerują, że podwyższenie stężenia HDL pozwoliłoby na redukcję tego ryzyka. Ponadto za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS, *intravascular ultrasound*) pokazano, że już 7,5-procentowy wzrost stężenia HDL wiąże się z regresją miażdżycy. Uważa się, że leczenie statynami hamuje progresję miażdżycy, natomiast podwyższenie HDL jest niezbędne do dalszej regresji choroby. Dlatego jednym z celów leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym powinien być wzrost HDL. W badaniu apoA-I *Milano* pokazano, że wlew z syntetycznych cząsteczek prebeta-HDL zmniejszył całkowitą objętość blaszek miażdżycowych o 4,2% w porównaniu z grupą kontrolną. Celem opisywanego badania była ocena bezpieczeństwa, możliwości i wpływu stosowania eksperymentalnego urządzenia *Lipid Sciences Plasma Delipidation System-2* (LS PDS-2) na objętość blaszek miażdżycowych mierzoną za pomocą IVUS.

Do randomizowanego badania ze ślepą próbą i placebo jako grupą kontrolną LS-001 (*Lipid Sciences Selective Delipidation Trial*) włączono pacjentów w wieku 18–85 lat wcześniej leczonych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (OZW), frakcją wyrzutową lewej komory > 40%, nieprzyjmujących insuliny z powodu cukrzycy. Chorzy byli zakwalifikowani do koronarografii, w której wykazano blaszkę miażdżycową zwężającą światło naczynia o 20–50% w co najmniej jednej rodzimej tętnicy wieńcowej, mieli co najmniej 1 zmianę o długości 30–80 mm zwężającą światło naczynia o 20–50%, niewymagającą angioplastyki. Ponadto pacjenci musieli spełnić kryteria przeprowadzenia plazmaferezy: masa ciała \geq 50 kg, stężenie hemoglobiny \geq 12,5 g/dl, HDL-C \geq 32 mg/dl, apoA-I \geq 95 mg/dl, triglicerydy < 300 mg/dl. Po wypisie ze szpitala chorzy byli poddani głównej fazie badania trwającej 7 tygodni. Randomizowano ich w stosunku 1:1 do delipi-

dacji HDL lub grupy kontrolnej oraz wykonano aferzę osocza albo ponowny wlew. Wlewy wykonywano co tydzień, 7 razy. Badanie IVUS przeprowadzono w ciągu 14 dni po ostatnim zabiegu.

Od każdego chorego pobrano za pomocą aferezy średnio 1 litr osocza, które następnie poddawano delipidacji HDL przy użyciu urządzenia LS PDS-2 lub niezmienione ponownie przetaczano choremu. Sama delipidacja polegała na mieszaniu osocza z organicznymi rozpuszczalnikami — n-butanolem i sewofluranem w urządzeniu. Następnie grawitacyjnie oddzielano frakcje i przetaczano pacjentowi delipidowane osocze. W dniu plazmaferezy lub ponownego wlewu nie podawano przepisanych pacjentowi leków z wyjątkiem kłopidogrelu. Po zabiegu ponownie włączano te same leki.

W okresie 06.2006–02.2008 do badania włączono 28 pacjentów spośród 3825: 14 chorych do grupy badanej, 12 do grupy kontrolnej; 2 wycofało zgodę na udział w badaniu (odpowiednio po 1. i 6. zabiegu plazmaferezy). Średni wiek wyniósł 55 lat; 22 chorych stanowili mężczyźni (78,6%). Najczęściej badanym naczyniem była prawa tętnica wieńcowa (39,3%), następnie gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej (35,7%) i gałąź okalająca (25,0%). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wynikach badań laboratoryjnych (stężenie hemoglobiny, hematokryt, AST, ALT, fosfataza alkaliczna, LDH, całkowita CPK, potas) przed i po zabiegach aferezy i reinfuzji. Główne niekorzystne zdarzenia sercowe (MACE, *major adverse cardiac events*) obejmowały: zgon, ponowny zawał serca, rewaskularyzację i nieoczekiwane niekorzystne zdarzenia związane z urządzeniem. Niekorzystne zdarzenia zdefiniowano jako: blok prawej odnogi pęczka Hisa, hiperkaliemię, bradykardię, tachykardię, stabilną dusznicę, wrzód żołądka, nieregularne bicie serca, hipotensję. Co najmniej 1 niekorzystnego zdarzenia (łącznie 38) doświadczyło 15 z 28 pacjentów. Badane grupy nie różniły się pod względem niekorzystnych zdarzeń. Nie zaobserwowano toksyczności rozpuszczalników stosowanych w delipidacji. Najczęstszym niekorzystnym zdarzeniem była hipotensja spowodowana aferzą. Żadne niekorzystne zdarzenie nie było spowodowane reinfuzją. U 2 pacjentów doszło do wzrostu stężenia potasu, jednak nie wystąpiły objawy hiperkaliemii.

Urządzenie PDS-2 konwertuje alfaHDL na prebeta-HDL. Stężenie prebeta-HDL było średnio 28-krotnie wyższe po infuzji w porównaniu z wartościami wyjściowymi. U 26 z 28 pacjentów wykonano IVUS. Analizowano odcinek naczynia o długości $33,6 \pm 10,4$ mm, bez różnic między grupami. Zmiana w średniej całkowitej objętości blaszek miażdżycowych w grupie delipidacji wyniosła $-12,2 \pm 36,8$ mm³ od wartości początkowych do *follow-up*, a w grupie kontrolnej: $2,8 \pm 21,3$ mm³ ($p = 0,268$). Średnia wielkość blaszki w grupie delipidacji zmieniła się $-1,0 \pm 4,0\%$ w porównaniu z wartościami początkowymi, podczas gdy w grupie kontrolnej: $0,0 \pm 4,0\%$ ($p = 0,455$).

Głównym mechanizmem, w wyniku którego HDL może chronić przed chorobami sercowo-naczyniowymi, jest zmiana trybu transportu cholesterolu: HDL usuwa nadmiar cholesterolu z obciążonych cholesterolami makrofagów i transportuje go do wątroby, gdzie jego nadwyżka jest wydalana z ciała wraz z kwasami żółciowymi. HDL wpływa na wypływ cholesterolu z makrofagów poprzez interakcję tworzącego się HDL o kształcie dysku lub wspomnianego wcześniej prebeta-HDL z przenośnikiem ABCA1. Prebeta-HDL jest konwertowany do sferycznego, dojrzałego HDL — alfaHDL. Ta forma jednak nie działa na transporter ABCA1 będący główną drogą wypływu cholesterolu z komórek. Jednak alfaHDL aktywuje receptor SR-B1 i przenośnik ABCG1, ułatwiając w ten sposób wypływ cholesterolu. Wyniki badania, w którym wykonywano wlew z apoA-I *Milano* u pacjentów z OZW, sugerują, że podawanie pacjentom po OZW dożylnie HDL może obniżyć częstość niekorzystnych zdarzeń sercowych.

Dokładne poznanie mechanizmu działania prebeta-HDL/ABCA1 w wypływie cholesterolu pozwoli na nowe podejście do infuzji z HDL u chorych z OZW. Selektywna delipidacja osocza umożliwi konwersję alfaHDL do cząsteczki podobnej do prebeta-HDL (poprzez usunięcie cholesterolu), będącą dogodną metodą otrzymywania prebeta-HDL. Prebeta-HDL stanowi jedynie 5% naturalnie krążących we krwi HDL. Jedną z korzyści zastosowania urządzenia do delipidacji LS PDS-2 jest podawanie pacjentowi jego własnych autologicznych komórek, przez co nie są one szkodliwe.

Prezentowane badanie jest pierwszym takim badaniem obejmującym ludzi (poprzednie wykonywano na małpach). Wykazano, że metoda delipidacji za pomocą PDS-2 jest dogodna i dobrze tolerowana. Głównym niekorzystnym zdarzeniem była hipotensja, jednak wiąże się ona głównie z samą plazmaferezą, a nie z wlewem z delipidowanych HDL. W IVUS wykazano nieistotną statystycznie redukcję objętości blaszek miażdżycowych w grupie delipidacji w porównaniu z placebo.

Opisywane badanie ma kilka ograniczeń: mała grupa pacjentów ogranicza interpretację bezpieczeństwa i skuteczności metody; większość pacjentów przyjmowała statyny, co mogło się również przyczynić do regresji blaszek miażdżycowych; krótki okres obserwacji nie pozwolił na wykrycie różnic w niekorzystnych zdarzeniach sercowych.

Niemniej jednak proces delipidacji 28-krotnie podwyższa stężenie cząsteczek podobnych do prebeta-HDL w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Ponadto wyniki IVUS wskazują na stałą redukcję objętości blaszek miażdżycowych; ich regresja w takiej skali nie była nigdy osiągnięta w wyniku terapii samymi statynami. Mimo to nie wiadomo, czy regresja objętości blaszek miażdżycowych będzie korelować z mniejszą liczbą niekorzystnych zdarzeń sercowych. Wyniki tego badania są zachęcające i wskazują na potrzebę oceny skuteczności tej nowej, interesującej metody leczenia chorych po OZW w zmniejszeniu MACE.

Mało znane działania niepożądane trimetazydyny

na www.ptkardio.pl od 2010-06-21

Źródło informacji:

Trimetazidine: new French pharmacovigilance data. Prescrire International, Apr 2010, Vol. 19, No. 106 (na podstawie tłumaczenia z francuskiego wydania: Prescrire Redaction Rev Prescrire, 2010; 30: 28)

Autor doniesienia:

Błażej Kozłowski

Trimetazydyna jest popularnym lekiem cytoprotekcyjnym stosowanym już od 45 lat. Oprócz kardiologii trimetazydyna znalazła miejsce w okulistyce w leczeniu zaburzeń widzenia, a także w laryngologii w terapii zawrotów głowy i szumów w uszach.

Francuski Komitet Monitorowania Bezpieczeństwa Farmakoterapii przeprowadził badanie poświęcone bezpieczeństwu leczenia trimetazydyną.

Wcześniej znano już niekorzystny wpływ trimetazydyny na występowanie objawów pozapiramidowych. Autorzy publikacji zwracają uwagę na fakt, że u 2,5% pacjentów leczonych jednocześnie trimetazydyną i lekami o działaniu przeciwparkinsonowskim nie zgłaszano objawów pozapiramidowych jako potencjalnego działania ubocznego trimetazydyny. Jest więc możliwe, że

w pewnym odsetku lekarze nie rozpoznają działań ubocznych stosowanego leku.

W pierwszej fazie badania zakończonej w 2007 roku zidentyfikowano 46 przypadków małopłytkowości i plamicy małopłytkowej, w 9 przypadkach jedynym podejrzany preparat był trimetazydyna.

W drugiej fazie badania zakończonej w 2008 roku z analizy wyłączono objawy parkinsonowskie i małopłytkowość, które wcześniej powiązano już ze stosowaniem trimetazydyny. Wśród 319 zgłoszonych działań niepożądanych odnotowano: 16 przypadków zaburzeń hematologicznych, w tym przypadek niedokrwistości hemolitycznej, 78 reakcji skórnych, takich jak: świąd, wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, 2 przypadki uogólnionej ostrej osutki, 77 przypadków osłabienia, zawrotów głowy, bólów głowy, hipotonii, 6 przypadków szumów w uszach, 26 przypadków zaburzeń żołądkowo-jelitowych, 24 przypadki zaburzeń funkcji wątroby (uszkodzenie hepatocytów) i dróg żółciowych, 10 krwawień, 17 przypadków zaburzeń rytmu serca (tachykardia, kołatanie serca, skurcze dodatkowe), 21 przypadków zaburzeń neurologicznych, takich jak bezsenność i wzmożona senność, 6 przypadków zaburzeń elektrolitowych (hiponatremia, hiperkaliemia). Odnotowano także 16 przypadków przedawkowania leku bez skutku śmiertelnego.

Autorzy raportu zwracają uwagę, że trimetazydyna jest wydalana głównie przez nerki i u osób w starszym wieku może dochodzić do kumulacji leku. Niektóre działania niepożądane trimetazydyny (objawy pozapiramidowe, zawroty głowy i hipotonia) mogą zwiększać ryzyko upadku u osób w starszym wieku.

Podsumowując, autorzy podkreślają, że mimo wyraźnej niekorzystnego bilansu korzyści i strat trimetazydyna jest we Francji lekiem stosowanym powszechnie. Zaprezentowali oni dość drastyczny postulat wycofania trimetazydyny z francuskiego rynku w imię dobra pacjentów.

Porównanie skuteczności różnych schematów podawania furosemidu u pacjentów z dekompenzacją niewydolności serca

na www.ptkardio.pl od 2010-06-21

Źródło informacji:

Allen LA, Turer AT, DeWald T, Stough WG, Cotter G, O'Connor CM. Continuous versus bolus dosing of furosemide for patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1794–1797

Autor doniesienia:

Tomasz Rywik

Większość pacjentów z ostrą dekompenzacją niewydolności serca oprócz stosowania amin presyjnych wymaga także dożylnego podawania leków diuretycznych. Obecnie nie dysponujemy jednoznacznymi wytycznymi co do strategii ich podawania. Z przesłanek patofizjologicznych wynika, że krótkotrwałe podawanie wysokich dawek furosemidu sprzyja aktywacji neurohormonalnej, natomiast wlew ciągły może prowadzić do korekty zaburzeń neurohormonalnych. W piśmiennictwie jedynie niewielką liczbę prac poświęcono porównaniu różnych schematów postępowania, a większość z nich jest obciążona czynnikami zakłócającymi, które utrudniają interpretację. Dlatego też zaplanowano przeprowadzenie randomizowanego badania pilotażowego porównującego dwa schematy dawkowania leku: wlew ciągły v. 2-krotne podawanie furosemidu w bolusie. Hipoteza badawcza zakładała, że wlew ciągły diuretyku w grupie pacjentów ze zdekompenzowaną niewydolnością serca przyczynia się do utrzymania stałej diurezy o mniejszej intensywności, z mniej nasiloną aktywacją neurohormonalną, jednocześnie z mniejszym upośledzeniem funkcji nerek w porównaniu z podawaniem leku w bolusie. Było to badanie prospektywne, otwarte, jednośrodkowe, przeprowadzone w grupie hospitalizowanych chorych z rozpoznaniem niewydolności serca. Do kryteriów włączenia zaliczono rozpoznanie ostrej niewydolności serca, a także cechy kliniczne retencji płynów. Do badania nie włączono chorych w krańcowym stadium niewydolności nerek lub wymagających leczenia nerkozastępczego, a także kobiet w ciąży czy też z przypuszczalnie niepomyślnym rokowaniem w okresie danej hospitalizacji. Po włączeniu do badania lekarz prowadzący decydował o dobowej dawce furosemidu, a następnie przeprowadzono randomizację do danego schematu dawkowania. W zależności od potrzeby dawka leku była zwiększana przez lekarza prowadzącego. Pierwszorzędownymi celami badania była zmiana w stężeniu kreatyniny między 0. a 3. dniem hospitalizacji lub dniem wypisu. Wtórnyimi punktami

kończącymi badania były całkowita dobowa ilość moczu i zmiany w stężeniach elektrolitów w podobnych punktach czasowych. Średni wiek badanej populacji wynosił około 60 lat. Kobiety stanowiły od 15% w grupie otrzymującej wlew furosemidu do 57% w grupie otrzymującej bolusy. Do częstych chorób współistniejących należały cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków; chorobę wieńcową stwierdzano u co drugiego pacjenta. Z badania echokardiograficznego wynikało, że średnia frakcja wyrzutowa wynosiła około 35%, a stężenia kreatyniny około 1,9 mg/l. Wyjściowe stężenie potasu to około 4 mmol/l, a GFR wyliczono dla obu grup odpowiednio na 59 i 48 ml/min/1,73 m². Ostatecznie analizą objęto 41 chorych, 20 pacjentów z grupy z wlewem ciągłym i 21 z grupy bolusów. Średnia dawka leku w obu grupach wynosiła 162 mg. Obie grupy nie różniły się istotnie pod względem większości ocenianych parametrów. W grupie z 2-krotnym podawaniem leku w porównaniu z wlewem ciągłym stwierdzono porównywalną zmianę w stężeniu kreatyniny o -0,002 v. 0,13 mg/dl (p = NS), zbliżoną ilość moczu dobowego 5,1 v. 4,9 l (p = NS), a także podobną utratę masy ciała 1,64 v 2,66 kg (p = NS) oraz zmiany ciśnienia skurczowego -5,6 v. 2,9 mm Hg (p = NS). Zanotowane jedynie graniczne różnice w zmienności stężeń potasu -0,07 v. 0,22 (p = 0,08). Ponadto średni czas pobytu w szpitalu był także porównywalny w obu grupach i wynosił 8,8 v. 9,9 dnia (p = NS). Nie odnotowano zgonów w trakcie hospitalizacji. Uzyskane wyniki, zdaniem autorów, mimo teoretycznie większych korzyści wynikających z podawania ciągłego wlewu furosemidu, w tym uzyskania stabilnej diurezy, mniejszych wahań objętości wewnątrznaczyniowej, mniejszej aktywacji neurohormonalnej i obkurczenia naczyń, mniejszego nasilenia działań niepożądanych, nie potwierdzają przewagi takiego schematu dawkowania leku. Natomiast krótkotrwałe 2-krotne dawkowanie furosemidu przyczynia się do zwiększenia mobilności pacjenta i ułatwia przygotowywanie leku. Dlatego też, biorąc pod uwagę brak klinicznych korzyści wynikających z ciągłego wlewu diuretyku, logiczny wydaje się wybór krótkotrwałego podawania większych dawek furosemidu. Niemniej jednak nie należy zapominać o profilu bezpieczeństwa, który wydaje się lepszy dla ciągłego podawania leku. Zdaniem autorów, uwzględniając częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca, a także rozbieżności w dotychczasowych wynikach prac dotyczących dawkowania pętlowych leków diuretycznych, konieczne jest przeprowadzenie dużych, wielośrodkowych badań oceniających to zagadnienie, aby poprawić jakość leczenia tej grupy chorych.

Niezamierzone efekty terapii statynami w populacji mieszkańców Anglii i Walii: populacyjne badanie kohortowe

na www.ptkardio.pl od 2010-06-23

Źródło informacji:

Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010; 340: c2197

Autor doniesienia:

Marcin Modzelewski

Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną przedwczesnych zgonów i istotną przyczyną niepełnosprawności mieszkańców Wielkiej Brytanii. Wyniki wielu badań randomizowanych i metaanaliz wykazały skuteczność statyn w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób wysokiego ryzyka. Statyny są obecnie jedną z najczęściej przepisywanych grup leków. Istnieje zatem potrzeba szczegółowej oceny zarówno korzystnych, jak i niepożądanych efektów działania tej klasy leków oraz ich zmienności w zależności od rodzaju zastosowanej statyny, dawki oraz czasu trwania terapii. Celem przytoczonej pracy była ocena efektów klinicznych związanych z terapią statynami, z uwzględnieniem występowania miopatii, choroby Parkinsona, otępienia, dysfunkcji wątroby, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), zaćmy, nowotworów, złamań osteoporotycznych oraz ostrej niewydolności nerek.

Autorzy przeprowadzili duże, prospektywne badanie kohortowe w populacji pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej. Po uwzględnieniu wszystkich praktyk lekarskich na obszarze Anglii i Walii, które przez ostatni rok korzystały z komputerowego systemu *Egton Medical Information System* (EMIS), do analizy w sposób losowy wybrano 2/3 z nich. Z grupy chorych zarejestrowanych w praktykach między 1.01.2002 i 30.06.2008 wyodrębniono grupę pacjentów w wieku 30–84 lat. Wykluczono osoby stosujące statynę w chwili rozpoczęcia badania oraz chorych, którzy przyjmowali lek z tej grupy w przeszłości. Przeanalizowano występowanie następujących zdarzeń: ostra niewydolność nerek, ŻChZZ, choroba Parkinsona, otępienie, RZS, zaćma, złamania patologiczne (trzonów kręgow, szyjki kości udowej i kości nadgarstka), choroba nowotworowa (rak żołądka, jelita grubego, przełyku, płuca, nerki, piersi, prostaty oraz czerniak), umiarkowana lub ciężka dysfunkcja wątroby (definiowana jako zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej > 120 j.m./l) u chorych bez przewlekłej hepatopatii, umiarkowana lub ciężka miopatia (definiowana jako miopatia, rabdomioliza lub zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej > 4 razy ponad górną granicę normy). Grupę badaną stanowili chorzy, którzy rozpoczęli terapię statyną w trakcie trwania badania (*new users*), a grupę kontrolną — chorzy nieprzyjmujący statyny (*non-users*).

Kryteria włączenia do badania spełniło 557 praktyk świadczących usługi podstawowej opieki lekarskiej na terenie Anglii i Walii należących do systemu bazy medycz-

nej QResearch; 368 z nich w losowy sposób wybrano do analizy. W chwili rozpoczęcia badania w praktykach było zarejestrowanych 2 121 786 chorych w wieku 30–84 lat, w tym 1 778 770 (83,8%) nigdy nie stosowało statyny, 9513 (0,5%) stosowało statynę w przeszłości, 107 581 (5,1%) aktualnie stosowało statynę, zaś 225 922 (10,7%) rozpoczęło przyjmowanie leku w trakcie trwania badania. W tej ostatniej grupie 159 790 (70,7%) stosowało simwastatynę, 50 328 (22,3%) atorwastatynę, 8103 (3,6%) prawastatynę 4497 (1,9%) rosuwastatynę, a 3204 (1,4%) fluwastatynę. W porównaniu z osobami niestosującymi statyny, chorzy którzy rozpoczęli przyjmowanie leku w trakcie trwania badania, byli starsi, częściej byli to mężczyźni oraz osoby z innymi chorobami współistniejącymi (migotanie przedsionków, choroby sercowo-naczyniowe, miażdżycy tętnic obwodowych, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przewlekła choroba nerek).

Łączenie odnotowano 1969 przypadków ostrej niewydolności nerek, 12 199 ŻChZZ, 5730 RZS, 36 541 zaćmy, 3553 choroby Parkinsona, 8784 zespołu otępiennego, 18 277 złamań osteoporotycznych, 1090 raka żołądka, 1809 raka przełyku, 4152 raka jelita grubego, 6001 raka płuca, 2070 czerniaka, 2996 raka nerki, 9823 raka piersi, 7129 raka prostaty, 15 020 dysfunkcji wątroby i 1406 przypadków umiarkowanej lub ciężkiej miopatii; 62 chorych doznało jednocześnie ostrej niewydolności nerek oraz umiarkowanej lub ciężkiej miopatii. Nie stwierdzono istotnego związku między stosowaniem statyny a występowaniem ŻChZZ, choroby Parkinsona, otępienia, RZS, złamań patologicznych, raka żołądka, płuca, nerki, piersi, prostaty oraz czerniaka ($p < 0,01$). Zaobserwowano istotną zależność między stosowaniem statyny a występowaniem raka jelita grubego u mężczyzn ($p = 0,002$); ryzyko było najmniejsze w przypadku terapii prawastatyną (adiustowane HR 0,47; 95% CI 0,28–0,86; nie odnotowano zależności ryzyka od dawki leku), zaś najwyższe u osób leczonych rosuwastatyną (HR 2,07; 95% CI 1,29–3,21). Analiza czasowa wykazała, że ryzyko wystąpienia raka jelita grubego było zwiększone po 3 latach terapii (3,27; 95% CI 1,69–6,32) i wracało do normy w ciągu roku od przerwania stosowania statyny.

Stwierdzono istotną statystycznie zależność między przyjmowaniem statyny a występowaniem przypadków miopatii, zaćmy, ostrej niewydolności nerek, raka przełyku oraz umiarkowanej lub ciężkiej dysfunkcji wątroby.

Ryzyko dysfunkcji wątroby było zwiększone zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet przyjmujących statynę. Zagrożenie hepatopatią u kobiet było zróżnicowane w zależności od rodzaju stosowanej statyny — ryzyko związane z terapią fluwastatyną (HR 2,53, 95% CI 1,84–3,47) było istotnie wyższe w porównaniu z simwastatyną (HR 1,52; 95% CI 1,38–1,66). U mężczyzn różnice w efekcie poszczególnych statyn były istotne statystycznie — najwyższe ryzyko hepatopatii wiązało się z leczeniem fluwastatyną (HR 1,97; 95% CI 1,43–2,72), zaś najniższe w przypadku prawastatyny (HR 1,21; 95% CI 0,93–1,58). U kobiet ryzyko dysfunkcji wątroby wzrastało wraz z dawką stosowanej statyny, np. dla fluwastatyny w wysokiej daw-

ce (> 20 mg/d.) adiustowane HR wynosiło 3,08 (95% CI 2,14–4,43) w porównaniu z 1,64 (95% CI 0,88–3,06) w przypadku przyjmowania niższych dawek leku (≤ 20 mg). W grupie mężczyzn wartości HR dla wyniosły odpowiednio 2,37 (95% CI 1,66–3,38) i 1,20 (95% CI 0,60–2,40). Ryzyko wystąpienia dysfunkcji wątroby było najwyższe w pierwszym roku stosowania statyny — adiustowane HR wyniosło 2,38 (95% CI 2,11–2,70) dla kobiet i 2,32 (95% CI 2,07–2,59) dla mężczyzn. W okresie 1–3 lat od rozpoczęcia terapii HR dla obu płci wynosiło odpowiednio 1,39 (95% CI 1,23–1,57) i 1,35 (95% CI 1,21–1,51). Po zaprzestaniu przyjmowania leku ryzyko dysfunkcji wątroby wracało do normy po 1–3 latach u kobiet i po ponad 3 latach u mężczyzn.

Terapia z użyciem większości statyn była związana ze zwiększonym ryzykiem miopatii u obu płci. Nie odnotowano istotnych różnic w zależności od rodzaju stosowanej statyny. Wśród mężczyzn stwierdzono pewną zależność ryzyka od przyjmowanej dawki atorwastatyny [HR 6,11 (95% CI 4,79–7,80) dla dawki 10 mg/d. v. 8,18 (95% CI 5,82–11,50) dla dawki ≥ 20 mg/d.] i prawastatyny [HR 3,62 (95% CI 1,49–8,78) dla dawki ≤ 20 mg/d. v. 5,79 (95% CI 3,07–10,91) dla dawki 40 mg/d.]. Analiza czasowa wykazała, że ryzyko miopatii było najwyższe w ciągu pierwszego roku stosowania statyny [adiustowane HR wyniosło 4,30 (95% CI 2,98–6,21) u kobiet i 9,96 (95% CI 7,66–12,96) u mężczyzn], utrzymywało się na zwiększonym poziomie w trakcie dalszej terapii, a także po jej przerwaniu. Po ponad 3 latach od zakończenia terapii statyną adiustowane HR u obu płci wynosiło odpowiednio 4,65 (95% CI 2,32–9,28) i 5,86 (95% CI 2,84–12,06).

Leczenie statyną było związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zaćmy. Nie stwierdzono związku między wystąpieniem choroby a rodzajem i dawką stosowanej statyny. Ryzyko zaćmy wzrastało istotnie w ciągu pierwszego roku terapii, utrzymywało się w trakcie trwania leczenia i powracało do normy w ciągu roku po odstawieniu leku.

Ryzyko wystąpienia raka przełyku małało wśród kobiet i mężczyzn przyjmujących simwastatynę [HR dla obu płci wyniosły odpowiednio 0,69 (95% CI 0,50–0,94) i 0,82 (95% CI 0,68–0,99)] oraz u mężczyzn leczonych atorwastatyną (HR 0,73; 95% CI 0,55–0,96). Stwierdzono pewną zależność między redukcją ryzyka nowotworu a dawką simwastatyny — adiustowane HR wyniosło 0,91 (95% CI 0,73–1,12) dla dawki 10/20 mg/d. i 0,66 (95% CI 0,48–0,91) dla dawek wyższych (40/80 mg/d.). Ryzyko raka małało w ciągu 1–3 lat od rozpoczęcia terapii, zaś efekt ten utrzymywał się do 5 lat. Zagrożenie nowotworem wracało do normy w ciągu roku po zaprzestaniu leczenia statyną u kobiet i po 1–3 lat u mężczyzn.

Ryzyko ostrej niewydolności nerek było zwiększone u mężczyzn i kobiet przyjmujących simwastatynę, atorwastatyną i prawastatyną oraz u kobiet leczonych fluwastatyną. Wartości HR dla poszczególnych statyn były zbliżone (1,50–2,19). Stwierdzono zależność między ryzykiem ostrej niewydolności nerek a dawką statyny, np. u kobiet przyjmujących simwastatynę w dawce 10/20 mg/d. adiustowane HR wyniosło 1,38 (95% CI 1,10–1,74) v. 1,75 (95% CI 1,32–2,32) dla dawki 40/80 mg/d. U mężczyzn

wartości HR dla obu dawek wyniosły odpowiednio 1,39 (1,14–1,70) i 2,02 (1,63–2,52). Ryzyko ostrej niewydolności nerek wzrastało w ciągu pierwszego roku terapii statyną [adiustowane HR wyniosły 1,54 (95% CI 1,09–2,17) dla kobiet i 1,67 (95% CI 1,26–2,21) dla mężczyzn] i utrzymywało się w okresie pierwszych 5 lat. Po przerwaniu terapii ryzyko ostrej niewydolności nerek pozostawało podwyższone przez rok, a następnie wracało do normy w ciągu 1–3 kolejnych lat [adiustowane HR wyniosły 1,23 (95% CI 0,69–2,20) dla kobiet i 1,57 (95% CI 0,95–2,60) dla mężczyzn].

Przeprowadzono dodatkową analizę zdarzeń w grupie chorych leczonych w porównaniu z grupą chorych nieprzyjmujących statyny, u których wystąpiło dane zdarzenie. Podobnie jak w analizie całej grupy, potwierdzono częstsze występowanie umiarkowanej lub ciężkiej miopatii wśród osób leczonych statyną (HR były wyższe w porównaniu z analizą całej kohorty). W przypadku większości statyn, poza prawastatyną, potwierdzono zwiększone ryzyko zaćmy [adiustowane HR wyniosło 1,13 (95% CI 0,92–1,40), zaś dla simwastatyny i rosuwastatyny także podwyższone ryzyko ostrej niewydolności nerek [dla obu statyn HR wyniosły odpowiednio 1,57 (95% CI 1,27–1,95) i 5,11 (95% CI 1,05–24,92)]. Ryzyko umiarkowanej lub ciężkiej dysfunkcji wątroby w trakcie terapii statyną było zbliżone do uzyskanego na podstawie analizy całej badanej grupy.

W celu zapobiegnięcia 1 zdarzeniu sercowo-naczyniowemu w ciągu 5 lat należało stosować statynę u 37 kobiet (NNT = 37; 95% CI 27–64) i 33 mężczyzn (NNT = 33; 95% CI 24–57); aby zapobiec wystąpieniu 1 przypadku raka przełyku NNT u obu płci wyniosły odpowiednio 1266 (95% CI 850–3460) i 1082 (95% CI 711–2807). W grupie kobiet NNH dla wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ciągu 5 lat wyniosły: 434 (95% CI 284–783) dla ostrej niewydolności nerek, 259 (95% CI 186–375) dla umiarkowanej lub ciężkiej miopatii, 136 (95% CI 109–175) dla umiarkowanej lub ciężkiej dysfunkcji wątroby i 33 (95% CI 28–38) dla zaćmy. Wartości NNT i NNH dla mężczyzn były zbliżone do uzyskanych w grupie kobiet z wyjątkiem miopatii — u mężczyzn NNH wyniósł 91 (95% CI 74–112).

W omawianym badaniu w dużej reprezentatywnej populacji pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej przeanalizowano korzyści i działania niepożądane związane z terapią statyną. Wyniki pracy w dużej mierze potwierdzają poprzednie doniesienia mówiące o braku związku leczenia statyną z występowaniem chorób nowotworowych. Wyjątek stanowi rak przełyku, którego ryzyko wystąpienia zmniejszyło się w trakcie terapii, oraz rak jelita grubego, którego występowanie zmniejszyło się u mężczyzn stosujących prawastatynę oraz zwiększyło wśród mężczyzn przyjmujących rosuwastatynę. Obserwacja ta może być skutkiem rzeczywistego związku lub wynikać z dużej liczby przypadków raka, jakie odnotowano w tak dużej badanej populacji. Dotychczasowe badania nie wykazały tak istotnego związku między ryzykiem raka a rodzajem stosowanej statyny, zaś część starszych metaanaliz w ogóle nie uwzględniała rosuwastatyny. Wykazano zależność między terapią statyną a występowaniem niektórych działań niepożądanych — miopatii, dysfunkcji

wątroby, ostrej niewydolności nerek i zaćmy. Ponadto odnotowano efekt klasy, z zależnym od dawki wzrostem ryzyka ostrej niewydolności nerek i dysfunkcji wątroby. Autorzy pracy potwierdzili dotychczasowe obserwacje o podobnym wpływie poszczególnych statyn na występowanie większości działań niepożądanych, z wyjątkiem dysfunkcji wątroby (najwyższe ryzyko w trakcie leczenia fluwastatyną). Ryzyko większości zdarzeń było najwyższe w ciągu pierwszego roku od rozpoczęcia terapii i pozostawało podwyższone przez cały czas jej trwania. Po odstawieniu leku ryzyko zaćmy powracało do normy w ciągu roku u mężczyzn i kobiet, ryzyko raka przełyku w ciągu roku u kobiet i 1–3 lat u mężczyzn, ostrej niewydolności nerek u obu płci w ciągu 1–3 lat, zaś dysfunkcji wątroby w okresie 1–3 lat u kobiet i ponad 3 lat u mężczyzn.

We wcześniejszym przeglądzie systematycznym 35 badań randomizowanych, obejmującym grupę 74 102 chorych obserwowanych przez średnio 17 miesięcy wykazano nieznaczny wzrost częstości hipertransaminazemii, bez wpływu na występowanie mialgii, wzrostu CPK czy też rhabdomyolizy w grupie osób leczonych statyną w porównaniu z placebo. W innej dużej metaanalizie

(*Cholesterol Treatment Trialist Collaboration*) nie wykazano zwiększonego ryzyka raka oraz stwierdzono niewielki wzrost zagrożenia rhabdomyolizą w trakcie stosowania statyny. W 1 badaniu obserwacyjnym obejmującym chorych w podstawowej opiece zdrowotnej (100 tys. osób przyjmujących statynę obserwowanych przez 3 lata) porównano bezpieczeństwo stosowania poszczególnych statyn. Badanie to dotyczyło jednak wyłącznie pacjentów stosujących statynę (w omawianej pracy porównano chorych przyjmujących statynę z osobami nieleczonymi).

Podsumowując wyniki badania, nie wykazano istotnego wpływu terapii statyną na częstość występowania choroby Parkinsona, RZS, ŻChZZ, otępienia, złamań osteoporotycznych, raka żołądka, płuca, nerki, piersi, prostaty oraz czerniaka. Przyjmowanie statyny wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka raka przełyku oraz zwiększonym ryzykiem umiarkowanej lub ciężkiej dysfunkcji wątroby, ostrej niewydolności nerek, umiarkowanej lub ciężkiej miopatii i zaćmy. Częstość zdarzeń niepożądanych była zbliżona dla poszczególnych statyn, z wyjątkiem dysfunkcji wątroby, której ryzyko wzrastało najbardziej w trakcie stosowania fluwastatyny.