

Przegląd Doniesień Naukowych

Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego



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

Nr 10, październik 2010

Brak korzyści z kwasu acetylosalicylowego w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z bezobjawową miażdżycą tętnic kończyn

na www.ptkardio.pl od 2010-06-02

Źródło informacji:

Fowkes FC, Price JF, Stewart MC i wsp. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 841–848

Autor doniesienia:

Jan Ciszewski

W odróżnieniu od ugruntowanej roli kwasu acetylosalicylowego (ASA) w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych ewentualne korzyści z jego przyjmowania w prewencji pierwotnej są wciąż przedmiotem dyskusji. Niskie wartości wskaźnika kostkowo-ramiennego (ABI) świadczą o zmianach miażdżycowych i są powiązane z większym ryzykiem sercowo-naczyniowym i mózgowo-naczyniowym. Badanie przesiewowe za pomocą ABI ogólnej populacji bez objawów chorób sercowo-naczyniowych jest w stanie wykryć grupę osób wysokiego ryzyka, która mogłaby skorzystać z profilaktycznej interwencji farmakologicznej.

Zaprezentowane w omawianej pracy badanie z randomizacją, kontrolą placebo przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby — *the Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis trial* — miało na celu zbadanie efektywności podawania ASA w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych u osób z niskimi wartościami ABI w populacji ogólnej. Badanie przeprowadzono w latach 1998–2008 w populacji szkockiej. Wskaźnik ABI zbadano u 28 980 ochotników w wieku 50–75 lat. Wśród nich ostatecznej analizie (*intention-to-treat*) poddanych było 3 350 osób, u których stwierdzono niski wskaźnik ABI (de-

finiowany jako $\leq 0,95$) i spełniających jednocześnie wszystkie kryteria włączenia (negatywny wywiad w kierunku: zawału serca, udaru, choroby wieńcowej, choroby tętnic obwodowych, przewlekłych chorób wątroby i nerek; nieprzyjmowanie żadnych leków przeciwplatekcyjnych ani przeciwkrzepliwych, chemioterapii i brak przeciwwskazań do podawania ASA). Kwas acetylosalicylowy podawano w jednorazowej dawce 100 mg/d. Pierwotnym złożonym punktem końcowym było: wystąpienie incydentu wieńcowego (zarówno śmiertelnego, jak i niezakończonego zgonem), udaru lub zabieg rewaskularyzacji. Analizowano również 2 drugorzędowe punkty końcowe: 1) złożony punkt składający się z punktu pierwotnego rozszerzonego o epizod bólu wieńcowego, wystąpienie chromania przestankowego lub TIA oraz 2) śmiertelność całkowita.

Przy średnim czasie obserwacji $8,2 \pm 1,6$ roku nie zaobserwowano istotnych różnic między grupą poddaną aktywnemu leczeniu a przyjmującą placebo w żadnym z wymienionych punktów końcowych: 1. Pierwotny punkt końcowy — 357 zdarzeń ogółem, tj. 13,5 zdarzenia na 1000 osobołat (95% CI: 12,2–15,0), w tym 13,7 w grupie ASA v. 13,3 w grupie placebo, HR: 1,03 (95% CI 0,84–1,27); 2. Pierwszy drugorzędowy punkt końcowy — 578 zdarzeń, 22,8 na 1000 osobołat (95% CI 21,0–24,8), ASA v. placebo: 22,8 v. 22,9, HR: 1,00 (95% CI 0,85–1,17); 3. Śmiertelność całkowita: 176 (ASA) v. 186 (placebo) zgonów; HR: 0,95 (95% CI 0,77–1,16).

Masywny krwotok wymagający przyjęcia do szpitala wystąpił u 34 badanych w grupie leczonej ASA (2,5 na 1000 osobołat) i u 20 osób w grupie placebo (1,5 na 1000 osobołat) — HR: 1,71 (95% CI 0,99–2,97). Krwawienie wewnątrzczaszkowe zaobserwowano w 11 przypadkach w grupie leczonej ASA (w tym 3 przypadki śmiertelne), a w grupie placebo — w 7 (0 przypadków śmiertelnych).

Dodatek do *Kardiologii Polskiej*

Rada redakcyjna:

Tomasz Pasiński — 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

Compliance podczas całego badania wynosiło 60% w przeliczeniu na osobolatą (do wystąpienia punktu końcowego lub zdarzenia niepożądanego lub do momentu zakończenia badania). Ponad 85% osób przyjmowało lek ponad 6 miesięcy. Nie wykazano jednak istotnego wpływu ($p = 0,31$) na efekt podawania ASA v. placebo w grupach pacjentów, którzy po 5 latach wciąż stosowali (HR = 0,92; 95% CI 0,68–13,6) lub nie stosowali (HR = 1,14; 95% CI 0,86–1,51) leczenia.

Przedstawione wyniki wskazują jednoznacznie, że podawanie ASA u osób w populacji ogólnej z $ABI \leq 0,95$

bez innych czynników ryzyka nie przynosi korzyści w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Autorzy nie wykluczają jednak korzystnego wpływu ASA u pacjentów obciążonych również innymi czynnikami ryzyka i bardziej zdecydowanych, by regularnie przyjmować lek. Otwartym pozostaje pytanie, czy populacja o zwiększonym ryzyku wykrywanym poprzez niskie wartości ABI nie odniosłaby korzyści ze stosowania alternatywnych terapii, np. statyn lub innych, nowszych, skuteczniejszych leków przeciwplatekcyjnych o mniejszym ryzyku krwawienia, gdyby takie istniały.

Bromokryptyna — swoisty lek do leczenia kardiomiopatii połogowej

na www.ptkardio.pl od 2010-06-07

Źródło informacji:

Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K i wsp. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy, a proof-of-concept pilot study. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496

Autor doniesienia:

Julita Zalewska

Kardiomiopatia połogowa objawia się jako nowa niewydolność serca (HF) między 1. a 5. miesiącem po porodzie u wcześniej zdrowych kobiet. Jedynie u 23–54% kobiet obserwuje się poprawę funkcji serca w ciągu 6 miesięcy. Badania obejmujące dużą grupę pacjentek z kardiomiopatią połogową wykazały, że jest ona związana z odpowiedzią prozapalną, o czym świadczy podwyższone stężenie TNF- α , Fas-Apo1, interleukiny 6 (IL-6) i CRP. U tych kobiet znaleziono również dowody na zwiększony stres oksydacyjny, zwiększoną aktywność katepsyny-D oraz zwiększone stężenie prolaktyny. Niedawno udokumentowano bliską relację między NT-proBNP, prolaktyną a markerami stresu oksydacyjnego (utlenowane LDL) i zapaleniem (INF- γ), które wywierają negatywny wpływ na oś stres oksydacyjny–prolaktyna.

Praca ta podsumowuje dane z pierwszego randomizowanego badania oceniającego skuteczność bromokryptyny w poprawie funkcji lewej komory i objawów u pacjentek z objawami kardiomiopatii okołoporodowej w ciągu miesiąca od porodu z frakcją wyrzutową (EF) < 35%.

Kryteria włączenia do badania obejmowały zastoinową HF, której objawy wystąpiły w ostatnim miesiącu ciąży lub w pierwszym miesiącu połogu i nie występowała inna przyczyna HF, a EF, oceniania w przekłatkowym badaniu echokardiograficznym, wynosiła < 35%. Kryteria wyłączenia obejmowały: skurczowe ciśnienie tętnicze > 160 mm Hg lub < 95 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze > 105 mm Hg, inne przyczyny mogące odpowiadać za podwyższenie stężenia markerów zapalnych, takie jak: posocznica, choroby autoimmunologiczne, HIV, istotne choroby wątroby (definiowane jako > 2-krotne podwyższenie stężenia transaminaz), wywiad choroby

wrzodowej, wywiad zaburzeń psychicznych, uszkodzenie funkcji nerek (mocznik lub/i kreatynina > 1,5-krotnie przewyższające normę) oraz inne choroby, według badaczy wykluczające z badania, takie jak choroba wieńcowa lub nowotwór.

Wszystkie pacjentki otrzymały diuretyk (furosemid) oraz inhibitor ACE (enalapril). Pacjentki z EF < 25% lub skrzepliną w lewej komorze były leczone dodatkowo warfaryną przez 6 miesięcy. Po wyrównaniu HF dołączano karwedilol. Przez pierwsze 4 tygodnie stopniowo zwiększano dawki enalaprilu i karwedilolu do maksymalnych tolerowanych dawek, które następnie utrzymano przez 6 miesięcy badania. Do grupy otrzymującej standardowe leki (takie jak opisane powyżej) zrandomizowano 10 pacjentek, natomiast 10 kobiet zakwalifikowano do grupy otrzymującej oprócz leczenia standardowego — bromokryptynę (2,5 mg 2 \times dz. przez 2 tygodnie, a następnie 2,5 mg 1 \times dz. przez 6 tygodni).

Chorych włączano do badania w ciągu 24 h od diagnozy. Niewydolność serca oceniano w badaniu echokardiograficznym (które było nagrywane i oceniane ponownie przez inną osobę) i MRI; MRI serca wykonywano co 4–6 tygodni u pacjentek otrzymujących bromokryptynę w celu oceny ewentualnych skrzeplin. Badanie to oceniało 2 niezależnych lekarzy. Klasę czynnościową NYHA na początku badania i podczas wizyt kontrolnych oceniał lekarz, który nie znał ani wyników badań laboratoryjnych, ani stosowanych leków.

Za złożony punkt końcowy uznano zgon, NYHA III/IV lub EF < 35% po 6 miesiącach obserwacji.

Grupy pacjentek były podobne pod względem wieku, liczby urodzonych dzieci, klasy NYHA, wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz częstości rytmu serca, wielkości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej lewej komory oraz EF. Średnie stężenie prolaktyny oraz NT-proBNP było porównywalne, podczas gdy stężenie 16-kDa prolaktyny i katepsyny-D było podobnie podwyższone u wszystkich pacjentek. Również leczenie HF było podobne w obu grupach: średnia dawka enalaprilu w grupie leczonej bromokryptyną wynosiła 5 mg (zakres 5–10 mg), a w grupie terapii standardowej — 10 mg (zakres 5–10 mg), odpowiednio dawki karwedilolu wynosiły 6,25 mg 2 \times dz. i 12,5 mg 2 \times dz., średnia dawka furosemidu po 6 miesiącach była równa 80 mg.

Zmiany ciśnienia rozkurczowego i skurczowego oraz częstości rytmu serca nie były istotne w obydwu badanych grupach. Natomiast poprawa EF po 6 miesiącach obserwacji była istotnie większa w grupie przyjmującej bromokryptynę (31% v. 9%; $p = 0,012$). Ponadto istotnie statystycznie poprawiły się niedomykalność mitralna u kobiet przyjmujących bromokryptynę ($p = 0,013$), jak również liczne parametry funkcji rozkurczowej serca. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w wymiarze końcowo-skurczowym i końcoworozkurczowym lewej komory.

Dziewięć kobiet z grupy otrzymującej bromokryptynę przeżyło i osiągnęło I klasę funkcjonalności NYHA, natomiast w drugiej grupie przeżyło 6 pacjentek, 3 z nich osiągnęły II klasę NYHA, a pozostałe 3 — III klasę NYHA. U pacjentki, która zmarła w grupie otrzymującej bromokryptynę, stwierdzono objawy ciężkiej HF; przeżyła ona jedynie 7 dni od włączenia do badania. W drugiej grupie w ciągu miesiąca od włączenia do badania zmarły 4 kobiety.

Odnotowano zmiany stężenia log NT-proBNP na granicy istotności statystycznej w grupie otrzymującej bromokryptynę w porównaniu z grupą leczoną standardowo ($p = 0,05$), natomiast obniżenie stężenia hsCRP i prolaktyny było podobne w obu grupach.

Na podstawie złożonego punktu końcowego, który obejmował LVEF < 35% [0 na 9 (0%) w grupie bromo-

kryptyny v. 2 na 6 (33%) w drugiej grupie], NYHA III/IV po 6 miesiącach [0% v. 3 na 6 (50%)] i zgon w ciągu 6 miesięcy [1 na 10 (10%) v. 4 na 10 (40%)], wykazano, że lepsze rokowanie miały pacjentki otrzymujące bromokryptynę niż kobiety leczone standardowo ($p = 0,006$).

U żadnej chorej otrzymującej bromokryptynę nie odnotowano powikłań zakrzepowo-zatorowych.

To prospektywne, jednośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie pilotażowe z zaślepioną oceną skuteczności terapii wykazało, że dodanie bromokryptyny do standardowego leczenia HF u kobiet z kardiomiopatią połączoną może skutkować znaczącą poprawą klasy NYHA, funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory oraz stopnia niedomykalności mitralnej w porównaniu z terapią standardową.

Badanie to przeprowadzono na bardzo małej populacji, ale homogenicznej pod względem pochodzenia, wieku, czasu rozpoznania i podstawowej charakterystyki. Niemożliwe było całkowite zaślepienie badania, gdyż pacjentki nieleczone bromokryptyną kontynuowały karmienie piersią. Zastosowano natomiast zaślepienie oceny efektów terapii, co zdaniem autorów może częściowo rekompensować małą liczebność populacji, która wzięła udział w badaniu. Wciąż niezbędne są dalsze badania potwierdzające skuteczność analizowanego leczenia.

Ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST u pacjentów z chorobą nerek

na www.ptkardio.pl od 2010-06-10

Źródło informacji:

Goldenberg I, Subirana I, Boyko V i wsp. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Real-world data from European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med* 2010; 170: 888–895

Autor doniesienia:

Monika Przewłocka

Chorobę nerek (ChN) rozpoznaje się, gdy współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR,) spada poniżej 60 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała. Częstość występowania ChN w populacji ogólnej w ostatnim 10-leciu wzrosła do 20–30%. Wiadomo, że osoby z ChN są bardziej narażone na wystąpienie chorób układu sercowo-naczyniowego i powikłań zawału serca.

Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne nie dostarczyły wystarczającej liczby informacji na temat rokowania pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) i współistniejącą ChN, ponieważ tacy chorzy stanowili niewielki odsetek osób uczestniczących w badaniach klinicznych.

Wiadomo, że pacjenci z ACS i ChN odnoszą mniejsze korzyści (mają gorsze rokowanie odległe) po zabiegu rewaskularyzacji niż pacjenci z ACS, ale bez ChN. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że u chorych z ACS i ChN

stwierdza się bardziej zaawansowane zmiany w naczyniach wieńcowych niż u osób z ACS bez ChN. Ponadto pacjenci z ChN są obciążeni większą liczbą chorób towarzyszących.

W niniejszym badaniu przedstawiono dane uzyskane po przeanalizowaniu losów pacjentów z ACS bez uniesienia odcinka ST (NSTE) i ChN włączonych do 3 międzynarodowych rejestrów prowadzonych w ramach projektu badawczego *European Public Health Outcome Research and Indicators Collection* (EUPHORIC). Autorów badania interesowały przebieg kliniczny oraz śmiertelność wewnątrzszpitalna i 30-dniowa po koronarografii chorych z ACS NSTE i ChN w porównaniu z chorymi z ACS NSTE bez ChN.

Projekt EUPHORIC to konsorcjum 15 instytucji z 10 krajów europejskich oraz Izraela. Ramię sercowo-naczyniowe projektu obejmuje 3 rejestry pacjentów z ACS: rejestr izraelski (ACSIS, *Acute Coronary Syndrome Israeli Survey*), który zawiera dane 2094 pacjentów z 2004 roku i 2077 pacjentów z 2006 roku, rejestr hiszpański (MASCARA, *Marejo del Síndrome Coronario Gaudio Registro Actualizado*), zawierający dane 7251 pacjentów z 2005 roku, oraz wspólny rejestr osób z kilku krajów europejskich (EHS ACS, *European Heart Survey on Acute Coronary Syndrome*), obejmujący dane 10 180 pacjentów z 2000 roku i 5160 pacjentów z 2005 roku.

Autorzy prezentowanej pracy przeanalizowali pochodzące z powyższych rejestrów dane 13 141 pacjentów przyjętych do szpitala z rozpoznaniem ACS NSTE. Chorym przy przyjęciu oznaczano stężenie kreatyniny w su-

rowicy i wyliczano szacunkową wartość GFR (eGFR) wg wzoru *Modification of Diet in Renal Disease equation* (MDRD): $eGFR = 186 \times (\text{stężenie kreatyniny w surowicy}) - 1,154 \times (\text{wiek}) - 0,203 \times 0,742$ (dla kobiet) lub $\times 1,21$ dla pacjentów czarnoskórych. Gdy eGFR wynosił 59–30, ChN kwalifikowano jako umiarkowaną, gdy eGFR był poniżej 30 — jako ciężką. Pierwszorzędownym punktem końcowym była śmiertelność wewnątrzszpitalna i 30-dniowa. Drugorzędownym punktem końcowym były nawrót dławicy lub ponowny zawał serca w czasie hospitalizacji. Średni eGFR w badanej grupie wyniósł 70,9. U 31,8% badanych stwierdzono ChN. W grupie ChN średni eGFR wyniósł 47. U 82,3% osób z ChN stwierdzono umiarkowany stopień ChN, a u 17,7% — ciężki. Pacjenci z ChN byli starsi, częściej chorowali na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze oraz na wcześniej rozpoznaną chorobę wieńcową. W trakcie hospitalizacji u pacjentów z ChN częściej rozwijała się niewydolność serca w wyższej klasie klasyfikacji Killipa, charakteryzowali się oni niższym stężeniem hemoglobiny i cholesterolu, a wyższym glukozy. Rzadziej byli poddawani farmakoterapii (zarówno drogą doustną, jak i dożylną).

W trakcie hospitalizacji częstość występowania tzw. dużych incydentów niedokrwienych (MACE: nawrót dławicy lub ponowny zawał serca) była znacząco wyższa w grupie z ChN (odpowiednio 7,9% i 12,7%) w porównaniu z pacjentami bez ChN (3,3% i 11,1%; $p < 0,001$ i $p = 0,006$). Krwawienia w grupie ChN były 3-krotnie częstsze, a ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego oraz w ciągu 30-dni u tych chorych było aż 2-krotnie wyższe niż w grupie bez ChN! Koronarografię wykonano u ponad połowy chorych z grupy badanej. Śmiertelność wewnątrzszpitalna i 30-dniowa była znacząco niższa w grupie chorych z ACS NSTE, którym wykonano koronarografię (odpowiednio: 1,4% i 2,2%) w porównaniu z pacjentami z ACS NSTE, którym koronarografii nie wykonano (4,2% i 6,1%; $p < 0,001$ dla obu). Koronarografię wykonywano w podgrupie ChN rzadziej (49,9% chorych) niż w podgrupie osób z prawidłową funkcją nerek (67,8% chorych; $p < 0,001$).

W obu podgrupach (z ChN i bez ChN) wykonanie koronarografii wiązało się z lepszym rokowaniem. Przeprowadzenie koronarografii u chorych z ChN zmniejszało ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego w tej grupie osób o 36%, a ryzyko zgonu w ciągu 30 dni o 40% w porówna-

niu z pacjentami z ChN, u których koronarografii nie wykonano. Bardzo podobną redukcję ryzyka zgonu zarówno wewnątrzszpitalnego, jak i 30-dniowego zaobserwowano u osób z ACS NSTE bez ChN. Natomiast redukcja ryzyka zgonu osób z ACS NSTE i ciężką ChN była nieznamienne mniejsza w porównaniu z pacjentami z ACS NSTE bez ChN (chorzy z ACS NSTE i ChN umiarkowanego stopnia odnosili podobne korzyści jak osoby z ACS NSTE bez ChN, a pacjenci z ACS NSTE i ciężką ChN odnosili statystycznie nieznamienne mniejsze korzyści z wykonania koronarografii niż chorzy z ACS NSTE bez ChN).

Autorzy przeprowadzili także analizę uwzględniającą wpływ rodzaju wykonanej rewaskularyzacji (angioplastyka (PCI) v. pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG)) na rokowanie badanej grupy. Okazało się, że PCI wiąże się z ze zmniejszeniem śmiertelności wewnątrzszpitalnej i 30-dniowej u chorych z ACS NSTE i ChN (OR 0,61; 95% CI 0,34–1,09 oraz OR 0,34; 95% CI 0,19–0,60). Natomiast korzyści z wykonania CABG u tych chorych były mniejsze: OR 0,66; 95% CI 0,28–1,58 oraz OR 0,85; 95% CI 0,49–1,80. Być może ten nieco zaskakujący rezultat wynikał z małej liczby chorych, u których wykonano CABG.

Mimo ewidentnych korzyści z wykonania badania koronarograficznego i rewaskularyzacji pacjenci po ACS NSTE z ChN nadal częściej umierali w czasie hospitalizacji (3,3%) i w ciągu 30 dni (4,6%) w porównaniu z pacjentami z ACS NSTE bez ChN, u których wykonano koronarografię i rewaskularyzację (śmiertelność odpowiednio: 0,7% i 1,3%). Zatem, ChN pozostawała niezależnym czynnikiem wyższego ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego i 30-dniowego u chorych z ACS NSTE.

Podsumowując, ChN stwierdzano u 30% osób z ACS NSTE [w większości przypadków (> 80%) była umiarkowanego stopnia]. Choroba nerek jest silnym, niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego i w ciągu 30 dni u pacjentów z ACS NSTE (ryzyko zgonu tych chorych jest 2-krotnie wyższe niż u osób bez choroby nerek) wykonanie koronarografii i rewaskularyzacji istotnie zmniejsza śmiertelność chorych z ACS NSTE i ChN, jednak pozostaje ona wyższa niż śmiertelność osób z ACS NSTE bez ChN, których poddano takiemu postępowaniu. Choroba nerek pozostaje silnym czynnikiem ryzyka zgonu mimo wykonanej koronarografii i rewaskularyzacji.

Jak ustrzec się błędów w farmakoterapii chorób sercowo-naczyniowych?

na www.ptkardio.pl od 2010-06-15

Źródło informacji:

Michaels AD, Ohman M, Alexander KP i wsp. *Medication errors in acute cardiovascular and stroke patients — a scientific statement from the American Heart Association. Circulation* 2010; 121: 1664–1682

Autor doniesienia:

Katarzyna Wołkowska

Błędy medyczne są ósmą z kolei przyczyną zgonów w Stanach Zjednoczonych, powodując wg różnych szacunków 44 000–98 000 zgonów rocznie. Koszty związane z ok. 450 000 możliwymi do uniknięcia działaniami niepożądanymi stosowanej farmakoterapii sięgają 3,5 mld dolarów rocznie. Błędy w farmakoterapii są najpowszechniejszym rodzajem błędów medycznych, spośród których z kolei znaczny odsetek stanowią błędy w stosowaniu leków kardiologicznych u chorych hospitalizowanych. W prezentowanej pracy przedstawiono opinię ekspertów

AHA dotycząca błędów w farmakoterapii chorych z ostrymi stanami sercowo-naczyniowymi. W dokumencie autorzy m.in. wskazali grupy chorych szczególnie narażonych na błędy w farmakoterapii oraz choroby wymagające szczególnej uwagi przy stosowaniu leczenia, a także propozycje rozwiązań poprawiających bezpieczeństwo.

Błąd w stosowaniu leków autorzy zdefiniowali jako nieprawidłowe dawkowanie lub czas podania leku, podanie nieprawidłowego leku, podanie leku niewłaściwemu choremu, brak zlecenia wymaganego leku lub odpowiedniego monitorowania terapii.

Chorzy leczeni w SOR. W latach 2002–2006 stwierdzono w tej grupie 29 801 błędów w farmakoterapii, w 53% przypadków pacjenci otrzymali błędne leczenie, w pozostałych błąd został wychwycony przed podaniem leku, 13% błędów mogło być groźnych dla zdrowia, 3% faktycznie spowodowało pogorszenie stanu zdrowia lub zgon chorego. Najczęściej występującymi błędami były: nieuwzględnienie podczas postępowania w SOR alergii lub leków przyjmowanych ambulatoryjnie przez chorego, podanie leków nieprawidłowych, w błędnej dawce, nieprawidłową drogą, błędna modyfikacja dawki u chorych z niewydolnością nerek lub cukrzycą.

Chorzy w starszym wieku. U osób starszych częściej odnotowywano błędy w leczeniu i wynikające z nich pogorszenie stanu zdrowia lub zgon. W badaniu populacyjnym obejmującym 15 000 osób chorej ≥ 65 . rż. doświadczali 2-krotnie częściej możliwych do uniknięcia działań niepożądanych stosowanego leczenia niż chorzy w wieku 16–64 lata (5,3% v. 2,8%, $p = 0,001$). W analizie wieloczynnikowej wiek jako taki nie był jednak niezależnym czynnikiem ryzyka. Najczęstszymi błędami u osób starszych są zaniechanie podania leku (26%) lub nieprawidłowa dawka (26%). Dotyczy to m.in. podstawowych leków używanych w leczeniu zawału serca, a następnie prewencji wtórnej, które u tych chorych są stosowane znacznie rzadziej. Również znacznie rzadziej leczenie co najmniej jednym spośród stosowanych leków (ACE-I, amiodaronem, statynami) jest prawidłowo monitorowane. Standardowe dawkowanie leków przeciwkrzepliwych częściej powoduje przedawkowanie i duże krwawienia.

Przewlekła choroba nerek. Dawki wielu leków w tej grupie chorych powinny być zmodyfikowane w zależności od wydolności nerek. Zalecanym przez autorów dokumentu, zweryfikowanym w badaniach klinicznych sposobem jej oceny jest dla leków kardiologicznych oszacowany klirens kreatyniny (CrCl) obliczony na podstawie wzoru Cockrofta-Gaulta. Autorzy zwracają uwagę, że może się on różnić od przeszacowania kłębuszkowego szacowanego na podstawie wzoru MDRD — w rejestrze Crusade istotną z klinicznego punktu widzenia różnicę obserwowano u ok. 20% chorych z OZW.

Autorzy przypominają, że pomiar RR u chorych otyłych w ciężkim stanie jest niewiarygodny i proponują w takiej sytuacji krwawy pomiar RR.

Ostre zespoły wieńcowe. Chorzy z NSTEMI/UA są starsi, występuje u nich wiele chorób współistniejących, gorsza wydolność nerek i wyższy jest odsetek kobiet niż wśród pacjentów ze STEMI. Przekłada się to na większą częstość powikłań w przypadku braku modyfikacji dawkowania leków. Analizując rejestr Crusade, stwierdzono, że 33% chorych z NSTEMI/UA otrzymało zbyt dużą dawkę heparyny niefrakcjonowanej, 14% heparyny drobnocząsteczkowej, 27% in-

hibitorów glikoproteiny IIb/IIIa. Czynnikiem ryzyka przedawkowania były: starszy wiek, płeć żeńska, niska masa ciała, cukrzyca, niewydolność serca. Przedawkowanie leków było odpowiedzialne za ok. 15% dużych krwawień w tej populacji.

Autorzy proponują stosowanie przewlekłe niższych dawek ASA niż obecna przeciętna w Stanach Zjednoczonych, która wynosi 325 mg. W badaniu ISIS-2 ASA stosowano w dawce 162,5 mg, a dane obserwacyjne wskazują na większe bezpieczeństwo dawki 81 mg u chorych po OZW, szczególnie jeśli równocześnie przyjmują kłopidogrel lub prasugrel. W przypadku deklarowanej przez chorego alergii na ASA autorzy zalecają weryfikację danych z wywiadu, ponieważ ok. 50% osób z tej grupy nie ma uczulenia; w przypadku faktycznej alergii zalecają rozważenie odczulania.

Niestosowanie kłopidogelu u chorych z NSTEMI leczonych zachowawczo wiązało się z wyższą umieralnością podczas hospitalizacji.

Leczenie fibrynolityczne. Nieprawidłowe dawkowanie leków fibrynolitycznych opisuje się u 5–12% chorych ze STEMI. Ryzyko zmniejsza prosty schemat dawkowania leku — w przypadku tenekteplazy w badaniu Assent-2 przedawkowanie miało miejsce u 1,5% chorych, a podanie za małej dawki — u 3,1%. W tym badaniu czynnikami ryzyka nieprawidłowego dawkowania były: starszy wiek, płeć żeńska, niższa masa ciała, niższe skurczowe ciśnienie tętnicze i wyższa klasa wg Killipa.

Leczenie przeciwkrzepliwie powoduje 4% możliwych do uniknięcia działań niepożądanych farmakoterapii. Źródłem błędów jest m.in. funkcjonowanie różnych schematów dawkowania heparyny — dla chorych z OZW, zatorowością płucną i udarem mózgu. Aż 49% chorych leczonych fibrynolitycznie otrzymuje zbyt wysoką dawkę heparyny niefrakcjonowanej. W rejestrze Crusade zbyt duży bolus lub wlew heparyny podano w 35% przypadków. Przedawkowanie skutkowało zwiększoną liczbą dużych krwawień i przypadków konieczności transfuzji.

Przedawkowanie enoksaparyny wg danych z Crusade miało miejsce u 19% chorych, 29% osób otrzymało dawkę niższą niż zalecana. Efekty leczenia pacjentów, którzy otrzymali nieprawidłową dawkę, były gorsze, szczególnie w przypadku przedawkowania.

Statyny, podobnie jak inne leki, w prewencji wtórnej u chorych po OZW są włączane zbyt rzadko. Ponadto autorzy przypominają o licznych interakcjach statyn z innymi lekami — stężenie simwastatyny, atorwastatyny i lowasatyny może wzrastać w przypadku równoczesnego podawania leków hamujących cytochrom P450 (m.in. amiodaron, werapamil). Simwastatyna nie powinna być stosowana w dawkach większych niż 20 mg łącznie z amiodaronem ze względu na podwyższone ryzyko rabdomiolizy.

W ostrej niewydolności serca autorzy zalecają zwracanie uwagi na liczne interakcje lekowe występujące u chorych otrzymujących liczne leki, zmniejszenie dawki lub odstawienie beta-adrenolityków i ACE-I, zwłaszcza jeśli hipotonia wymaga stosowania amin katecholowych, monitorowanie czynności nerek, stężenia elektrolitów, czynności wątroby i odpowiedniego dostosowywania dawek leków. Ponadto zwracają uwagę na potencjalne źródło błędów, jakim są różne jednostki dawkowania, np. noradrenaliny ($\mu\text{g}/\text{kg}$ i $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), oraz konieczność dokładnych zaleceń dla wypisywanych chorych odnośnie do dawkowania leków, monitorowania

czynności nerek, stężenia elektrolitów w okresie bezpośrednio po wypisie.

Ograniczone dane dotyczące częstości błędów w farmakoterapii chorych z udarem mózgu wskazują, że nie są one rzadkie i mogą wydłużać czas hospitalizacji nawet 3-krotnie. Najpoważniejszym powikłaniem leczenia fibrynolitycznego udaru jest krwawienie wewnątrzczaszkowe, które występuje u ok. 5% leczonych chorych. Autorzy przypominają zawarte w wytycznych zasady terapii fibrynolitycznej udaru mózgu ze zwróceniem uwagi na etapy, w których często dochodzi do błędów, m.in. przekraczanie okna czasowego początku leczenia fibrynolitycznego, nieutrzymanie RR poniżej zalecanych wartości, podanie heparyny lub leków przeciwplatekcyjnych w ciągu 24 h od leczenia fibrynolitycznego, przedawkowanie alteplazy, niestosowanie doustnego antykoagulantu u chorych z migotaniem przedsionków.

Podsumowując powyższy przegląd błędów w farmakoterapii, autorzy sformułowali 8 ogólnych zaleceń mających na celu poprawę bezpieczeństwa chorych: 1. Przy przyjęciu należy uzyskać dokładne informacje o masie ciała chorego; 2. Wartość eCrCl powinno się

obliczać, korzystając ze wzoru Cockrofta-Gaulta przy przyjęciu i po zmianie stężenia kreatyniny; 3. Ze względu na związane z wiekiem zmiany farmakokinetyki, farmakodynamiki leków i czynności nerek u osób w starszym wieku należy dostosowywać dawki leków i obserwować chorych pod kątem działań niepożądanych; 4. Zlecenia i protokoły podawania leków przeciwkrzepliwych powinny być wystandaryzowane; 5. Do zespołu leczącego na oddziałach, SOR, OIT powinni być dołączeni farmaceuci i pielęgniarki; 6. Powinno się dążyć do wprowadzenia komputerowego systemu zlecenia leków, oznaczania leków kodami paskowymi, pomp infuzyjnych z oprogramowaniem umożliwiającym obliczanie dawki leku; 7. Należy edukować personel na temat leków wysokiego ryzyka (zwłaszcza przeciwkrzepliwych), bezpiecznych metod podawania leków, weryfikacji zleceń, zautomatyzowanych systemów wydawania leków, zwracać uwagę na leki o podobnych nazwach; 8. Korzystne jest propagowanie kultury bezpieczeństwa, która umożliwi zgłaszanie błędów bez negatywnych konsekwencji i interdyscyplinarną ocenę poprawy jakości.

Mipomersen — nowy lek hipolipemizujący hamujący syntezę apolipoproteiny B. Ocena skuteczności w obniżaniu stężenia cholesterolu frakcji LDL u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

na www.ptkardio.pl od 2010-06-16

Źródło informacji:

Raal FJ, Santos RD, Blom DJ i wsp. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998–1006.

Autor doniesienia:

Iwona Pikto-Pietkiewicz

Homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną (HRHCH) charakteryzują niezwykle wysokie stężenia cholesterolu frakcji LDL (zwykle > 13 mmol/l), liczne skórne i ścięgniste kępki żółte (żółtaki) oraz wczesne występowanie schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Nieleczeni pacjenci żyją około 30 lat. Jest to schorzenie genetyczne autosomalne o charakterze kodominacji, wyróżniające się mutacjami powodującymi utratę funkcji receptorów LDL, co skutkuje znacząco obniżonym wychwytem LDL i ograniczonymi możliwościami usuwania ich z krwioobiegu przez wątrobę. Z powodu braku funkcji receptorów LDL konwencjonalne leki obniżające stężenie lipidów, takie jak statyny, nie znajdują zastosowania u pacjentów z HRHCH, gdyż działają one głównie poprzez regulację funkcji wątrobowych receptorów dla LDL. Ponieważ w HRHCH niemożliwe jest poprawienie usuwania cholesterolu frakcji LDL z krwioobiegu, alternatywnym, a zarazem obiecującym celem terapii stało się hamowanie syntezy LDL. Apolipoproteina B (apo B) jest kluczo-

wym elementem strukturalnym i wiążącym aterogenne lipoproteiny z receptorem LDL. Miażdżycowe lipoproteiny pochodzenia wątrobowego zawierają jedną cząsteczkę apo B100, podczas gdy jej okrojona wersja — apo B48 — znajduje się w chylomikronach syntetyzowanych w jelicie. Synteza lipoprotein w wątrobie może być specyficznym zredukowana poprzez zahamowanie bezpośrednio syntezy apo B100. Mipomersen to antysensowny oligonukleotyd drugiej generacji, który został zaprojektowany jako inhibitor syntezy apo B100. Wiąże się on z sekwencją kodującą apo B na nici mRNA, co powoduje poprzez działanie endorybonukleazy H degradację mRNA apo B.

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach i zdrowych ochotnikach z umiarkowaną hipercholesterolemią wykazały, że zastosowanie mipomersenu prowadzi do znaczącego obniżenia stężenia apo B i cholesterolu frakcji LDL w surowicy krwi. W badaniach przedklinicznych ustalono, że lek ten jest przede wszystkim dystalizowany do wątroby, co stanowi o jego specyficznym wpływie na syntezę apo B100 w wątrobie, znacznie silniejszym niż na syntezę apo B48 w jelicie. W drugiej fazie badań wykazano zależny od dawki efekt obniżania stężenia apo B, cholesterolu LDL, cholesterolu nie-HDL oraz triglicerydów u pacjentów z objawami hiperlipidemii o różnym nasileniu, włączając w to osoby z hetero- i homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Celem omawianego badania było określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mipomersenu w dawce 200 mg na tydzień, po dodaniu go do obecnie trwającej terapii obniżającej stężenie lipidów u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Była

to faza 3 badań klinicznych nad lekiem i prowadziło ją 9 klinik w 7 krajach (Brazylia, Kanada, Singapur, Południowa Afryka, Tajwan, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone) w czasie od września 2007 do kwietnia 2009 roku. Uczestnicy badania to osoby obydwu płci w wieku od 12 lat z HRHCH potwierdzoną badaniami genetycznymi lub rozpoznaniem klinicznym opartym na wyniku oznaczenia stężenia cholesterolu LDL > 13 mmol/l, łącznie z pojawieniem się kępek żółtych w wieku < 10 lat lub dowodami na występowanie HRHCH u obydwójga rodziców. Pacjentom nie wolno było zmieniać w czasie trwania badania pozostałych przyjmowanych leków obniżających stężenie lipidów. Chorzy otrzymywali również zalecenia dotyczące terapeutycznych zmian w stylu życia zgodnie z wytycznymi NCEP ATP III.

Głównymi kryteriami wykluczającymi z udziału w badaniu były istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe mające miejsce w ciągu 12 tygodni badania przesiewowego, niestabilna lub nieprawidłowo leczona dusznica bolesna, zastoinowa niewydolność serca, niekontrolowana niedoczynność tarczycy lub każda inna nieprawidłowość mogąca skutkować wtórną hiperlipidemią, stężenie fosfokinazy kreatynowej w surowicy przekraczające normę ≥ 3 -krotnie, a także występowanie istotnych schorzeń nerek lub wątroby w wywiadzie.

Pacjentów losowo podzielono na dwie grupy w stosunku 2:1. Osoby należące do pierwszej z nich otrzymywały przez 26 tygodni 200 mg mipomersenu na tydzień (160 mg, jeśli masa ciała < 50 kg), natomiast osoby należące do drugiej grupy — odpowiadającą wielkością dawkę placebo. Lek podawano podskórnie. W punkcie początkowym badania zastosowano obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, aby ocenić ilość tłuszczu wątrobowego; procedurę tę powtarzano u pacjentów z potwierdzonym wzrostem stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) 3-krotnie powyżej normy. Próbkę krwi i moczu po co najmniej 10 godzinach na czczo pobierano przy każdej wizycie. Przerwanie badania zgodnie z protokołem następowało wówczas, gdy stężenie ALT znacząco wzrastało (5-krotnie powyżej normy, potwierdzone powtórным badaniem po 5 dniach lub 3-krotnie powyżej normy w obecności bilirubiny przekraczającej normę, również potwierdzone powtórным badaniem), gdy występowały objawy niewydolności nerek lub trombocytopenia. Podstawowym punktem końcowym była procentowa zmiana stężenia cholesterolu frakcji LDL w porównaniu z punktem początkowym. Kolejne parametry oceny skuteczności leczenia dotyczyły procentowej zmiany w stężeniach apo B, cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu nie-HDL. Trzeciorzędowym punktem końcowym były zmiany stężeń lipoprotein, triglicerydów, cholesterolu VLDL, cholesterolu HDL, apo A1 oraz zmiana stosunku LDL:HDL. Bezpieczeństwo i tolerancję dla stosowania mipomersenu oceniono na podstawie częstości występowania i stopnia nasilenia działań niepożądanych leku oraz przypadków konieczności odstawienia leku (także z przyczyn określonych protokołem). Dodatkowo przeprowadzono obserwacje w kierunku występowania objawów grypopodobnych, odczynów skórnych po podaniu leku (iniekcjach) oraz zmian stężenia hsCRP.

Do badania włączono 51 pacjentów (34 mipomersen, 17 placebo), z których 45 ukończyło trwającą 26 tygodni

terapię (28 mipomersen, 17 placebo). Powody, dla których konieczne było wcześniejsze odstawienie leku, to odczynny skórny w miejscach podawania leku ($n = 2$), wysypka ($n = 1$), wzrost ALT ($n = 1$), niestosowanie się do zaleceń ($n = 1$), wycofanie zgody ($n = 1$). W dalszym, otwartym badaniu wzięło udział 39 pacjentów, 6 osób się nie zdecydowało, ale ukończyły one okres obserwacji. Średni czas trwania leczenia wynosił 176 dni (SD 0,4; 95% CI 176–176) w grupie placebo i 159 dni (40,2; 145–173) w grupie przyjmującej mipomersen. *Compliance* wynosiło 98,3% (SD 6,4; 95% CI 96–101) u pacjentów przyjmujących mipomersen i 99,8% (0,9; 99–100) u osób stosujących placebo.

Średnia wieku uczestników badania wynosiła 31,3 roku (SD 12,4); 7 osób nie miało ukończonych 18 lat. Wszyscy pacjenci, z wyjątkiem 1 osoby, otrzymywali leczenie obniżające stężenie lipidów (50/51, 98%), z czego 12 osób otrzymywało tylko statyny (6 mipomersen, 6 placebo), a 38 osób przyjmowało statyny w połączeniu z co najmniej jednym, innym lekiem (27 mipomersen, 11 placebo). Najczęściej dodatkowym lekiem był ezetimib (37/50, 74%). Większość pacjentów przyjmujących statyny (44/50, 88%) otrzymywała maksymalną możliwą dawkę; mimo to występowanie chorób sercowo-naczyniowych było wysokie. Również wyjściowe stężenie cholesterolu LDL było bardzo wysokie. Przy pierwszym pomiarze zaobserwowano istotnie większą zmianę stężenia LDL w grupie przyjmującej mipomersen niż w grupie placebo. Zastosowanie mipomersenu przyniosło całkowity średni spadek stężenia cholesterolu LDL z 11,4 mmol/l (SD 3,6; zakres 4,9–18,2) do 8,4 mmol/l (3,1; 1,6–15,2). Maksymalne obniżenie stężenia LDL-C obserwowano w 17. tygodniu leczenia. Procentowy zakres spadku stężenia cholesterolu LDL był różny i wynosił od 2% do –82%. Efekt leczenia w analizie wieloczynnikowej był niezależny od wyjściowych wartości dla cholesterolu LDL, wieku, płci czy rasy. Zasadniczo nie wykazano istotnego związku między typem mutacji receptora dla LDL a odpowiedzią na leczenie, choć u 4 pacjentów, którzy mieli negatywną mutację receptora dla LDL (V408M) w parze z D206E, wykazano mniejsze zmiany w stężeniu LDL w odpowiedzi na mipomersen.

Podsumowując, mipomersen w porównaniu z placebo znacząco obniżał stężenie apo B, a także cholesterolu całkowitego, cholesterolu nie-HDL, cholesterolu VLDL, jak również stężenia triglicerydów. Dodatkowo mipomersen znacząco zwiększał stężenie cholesterolu HDL w porównaniu z wartością wyjściową. Procentowa redukcja stosunku cholesterolu LDL:HDL była znacznie większa w grupie przyjmującej mipomersen (–34,3%, 95% CI od –41,7 do –27,0) niż w grupie stosującej placebo (–6,2%, –15,8–3,4%; $p < 0,0001$), co odzwierciedla bezwzględna średnią zmianę stężenia z 13,0 do 8,1 (mipomersen) i z 12,1 do 11,3 (placebo).

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym leku odnotowanym u ponad 10% pacjentów były odczynny skórny po iniekcjach, które występowały 3-krotnie częściej w grupie mipomersenu niż placebo. Najczęstsze zgłaszane objawy to rumień [19 (56%) w grupie mipomersenu v. 1 (6%) w grupie placebo], krwaki w miejscu podania leku [12 (35%) v. 2 (12%)], ból [12 (35%) v. 1 (6%)], świąd [10 (29%) v. 1 (6%)], przebarwienia [10 (29%) v. 0], pla-

mistości [5 (15%) v. 0], grudki [4 (12%) v. 0] oraz opuchlizna [4 (12%) v. 0]. Drugim najczęściej występującym działaniem niepożądanym było wystąpienie objawów grypopodobnych. Niewielki wzrost stężenia ALT (w zakresie nieprzekraczającym 3-krotności normy) wystąpił u 17 (50%) pacjentów w grupie mipomersenu i u 9 w grupie placebo (50%). Znaczący wzrost stężenia ALT (3-krotnie lub więcej powyżej normy) wystąpił u 4 (12%) pacjentów przyjmujących mipomersen i u żadnego w grupie placebo. U tych 4 chorych wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (ASAT) był znacznie mniejszy, nie wystąpił również istotny klinicznie wzrost stężenia bilirubiny czy wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego.

Stosowanie mipomersenu nie wpłynęło w żaden negatywny sposób na funkcję nerek (stężenie kreatyniny w surowicy, przybliżony GFR), narządu ruchu (ból mięśniowy, podniesienie stężenia kinazy kreatyninowej), liczbę płytek krwi, homeostazę glukozy czy ciśnienie tętnicze. Żaden z pacjentów nie wytworzył przeciwciał skierowanych przeciwko mipomersenowi.

Zebrane dane pozwalają stwierdzić, że stosowanie terapii mipomersenem efektywnie obniżyło stężenie cholesterolu frakcji LDL, średnio o 25%, w dużej grupie osób

ze stwierdzoną homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, przyjmujących inne leki obniżające stężenie lipidów, w tym duże dawki statyn. Dodatkowo u pacjentów takich obniżyło się stężenie apolipoproteiny B, cholesterolu nie-HDL, cholesterolu VLDL i lipoproteiny (a). Badania prospektywne potwierdzają, że dzięki obniżeniu stężenia LDL o 24–30% znacznie spada ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu. Chociaż większości pacjentów nie udało się osiągnąć stężeń docelowych dla LDL, to średnie obniżenie o 25% (bezwzględny spadek o ponad 2,5 mmol/l) stanowi o korzyściach ze stosowania mipomersenu. Jeśli efekty te się utrzymają, to są możliwe istotna redukcja ryzyka wystąpienia powikłań na tle miażdżycowym i lepsza przeżywalność. Jest to tym bardziej istotne, że mipomersen ogranicza także syntezę innych niż LDL proaterogennych lipoprotein zawierających apo B, uznawanych obecnie za niezależne czynniki ryzyka. Mipomersen może być więc istotnym i bardzo ważnym uzupełnieniem dla innych leków stosowanych u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz innymi postaciami odpornej na leczenie hipercholesterolemii.