

Światowy Kongres Kardiologiczny

Barcelona, 2–5 września 2006 r.

Sesje HOT LINE

HOT LINE I – 3.09.2006

PEP-CHF Study

Wyniki badania PEP-CHF (*The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure*) zaprezentował prof. John Cleland. Do badania włączono 852 pacjentów (56% kobiet; 79% z nadciśnieniem tętniczym) z zachowaną funkcją skurczową lewej komory (średnia frakcja wyrzutowa 65%) w wieku średnio 75 lat, czyli starszych niż w większości badań dotyczących niewydolności serca. Chorzy byli randomizowani do terapii perindopilem w dawce 4 mg lub do grupy placebo. Średni czas trwania obserwacji odległej wynosił 26 mies., zaś pierwszorzędownymi punktami końcowymi były zgon z każdej przyczyny i hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Częstość występowania punktu końcowego w grupie perindoprilu była o 8% niższa niż w grupie placebo, co nie było różnicą istotną statystycznie (HR 0,92; 95% CI 0,70–1,21; p=0,545).

Na uzyskane wyniki mogła mieć wpływ zbyt wolna rekrutacja i mniejsza od przewidywanych liczba zdarzeń klinicznych, gdyż w rocznej ocenie (a w założeniach rok miała trwać rekrutacja i rok *follow-up*) stwierdzono 31% redukcję występowania pierwszorzędownego punktu końcowego (HR 0,69; 95% CI 0,47–1,01; p=0,055) oraz 37% redukcję częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR 0,63; 95% CI 0,41–0,97; p=0,033) na korzyść perindoprilu. Ponadto siłę statystyczną badania znacznie osłabiło aż 38% wyłączeń w pierwszych 18 mies. terapii z przejściem 90% pacjentów z obu grup do otwartego leczenia ACE-I. Uzyskane wyniki, wykazujące korzystny trend w grupie leczonej perindopilem, są podobne do wyników ramienia badania CHARM *Preserved*, gdzie w podobnej, lecz młodszej grupie wiekowej zaznaczył się korzystny trend w grupie leczonej kandesartanem.

Z wyciągnięciem ostatecznych wniosków z korzyści zablokowania układu renina-angiotensyna-aldosteron w grupie z zachowaną funkcją skurczową lewej komory musimy jednak poczekać do ogłoszenia w przyszłym roku wyników badania I-PRESERVE porównującego efekty terapii irbesartanem i placebo w podobnej, lecz liczniejszej (4128 pacjentów) grupie chorych.

EUROACTION

Program *EUROACTION: a nurse lead multidisciplinary preventive cardiology programme for coronary patients, high risk individuals and their families*, był największym z dotychczas prezentowanych europejskich programów w kardiologii prewencyjnej. Znacząco wpłynął na poprawienie stanu zdrowia osób z chorobą wieńcową oraz wysokim ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych dzięki zaangażowaniu wielodyscyplinarnego zespołu pielęgniarek i pomocy rodzin, prowadząc do zmiany stylu życia i redukcji czynników ryzyka zgodnie z aktualnymi wytycznymi europejskimi. Badanie objęło 10 792 pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową i z grupy wysokiego ryzyka oraz członków ich rodzin. Znamienne poprawę uzyskano zarówno u pacjentów, jak i u ich partnerów. Aż u 3/4 pacjentów z chorobą wieńcową i wysokiego ryzyka oraz ich partnerów uzyskano wzrost spożycia warzyw i owoców, w porównaniu z ok. 1/3 poddanych zwykłej opiece. Pacjenci z chorobą wieńcową objęci programem zmniejszyli spożycie tłuszczów nasyconych poniżej 10% dostarczanej całkowitej energii (55% w porównaniu z 40% z grupy opieki zwykłej), obie zaś grupy pacjentów oraz ich partnerzy 2-krotnie zwiększyli spożycie olejów z ryb w porównaniu z grupą standardową. Ponad 50% pacjentów i blisko 1/4 ich partnerów rzuciło palenie i nie paliło przez kolejny rok. Podobnie, ponad połowa pacjentów i blisko połowa ich partnerów zwiększyła aktywność fizyczną – 2-krotnie więcej osób niż w grupie opieki standardowej. W porównaniu z pacjentami nieobjętymi programem znacząco więcej osób otyłych zredukowało wagę ciała oraz obwód w pasie.

Aż u 3/4 pacjentów z chorobą wieńcową bez cukrzycy i u blisko 2/3 pacjentów wysokiego ryzyka uzyskano redukcję ciśnienia tętniczego <140/90 mmHg w porównaniu z 60% i 48%, odpowiednio, z grupy opieki zwykłej. Obniżenie ciśnienia tętniczego <130/80 mmHg u chorych z cukrzycą uzyskano ponad 2-krotnie częściej w obu grupach pacjentów objętych programem EUROACTION niż w grupie nieobjętych taką opieką. U ponad 70% w obu grupach (78% i 71%, odpowiednio) uzyskano obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego <5 mmol/l. U chorych z cukrzycą zaobserwowano również znaczące zmniejszenie

hemoglobiny glikozowanej <7% w obu grupach (61% i 80%, odpowiednio), znacznie więcej niż w grupie opieki zwykłej. Także stosowanie podstawowych leków przeciwplatek, β-blokerów, inhibitorów konwertazy, statyn, diuretyków było częstsze w grupie EUROACTION.

W podsumowaniu prof. David Wood stwierdził, że chociaż wprowadzanie nowych standardów prewencji jest bardzo trudne, dzięki programowi EUROACTION może zostać zrealizowane w Europie. Także Prezes ESC, prof. Michał Tendera zauważył, że dzięki projektowi EUROACTION po raz pierwszy został osiągnięty zasadniczy cel opracowywania standardów – ich wdrożenie w codziennej praktyce – oraz że uzyskano wymierne efekty u znaczącej większości pacjentów, co może zostać wykorzystane w szerszym rozpowszechnianiu podobnych programów w całej Europie.

ACCLAIM Study

W badaniu ACCLAIM (*Advanced Chronic Heart Failure Clinical Assessment of Immune Modulation Therapy*) oceniano efekt działania immunoterapii za pomocą sytemu Celacade – nowej strategii modyfikującej mechanizmy zapalne biorące udział w progresji niewydolności serca. Celacade wywiera wpływ na komórki ulegające apoptozie, stymulując w nich działanie przeciwzapalne, co powoduje zmniejszenie poziomu cytokin zapalnych oraz pobudzenie cytokin przeciwzapalnych.

Do badania włączono losowo metodą podwójnie ślepej próby 2400 chorych z umiarkowaną i zaawansowaną skurczową niewydolnością serca – najwięcej z dotychczasowych badań w niewydolności serca ukierunkowanych na proces zapalny, dołączając do optymalnej, standardowej terapii aktywny system Celacade lub placebo. Złożonym punktem końcowym były zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych. W całej analizowanej grupie nie uzyskano znamiennej różnicy w złożonym punkcie końcowym między podgrupą poddaną immunoterapii a podgrupą leczoną standardowo. W analizie podgrup wykazano jednak istotną redukcję zgonów i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w mniej zaawansowanych postaciach niewydolności serca – u 689 chorych w klasie II NYHA uzyskano 39% redukcję złożonego punktu końcowego ($p=0,0003$). Immunoterapia była u wszystkich leczonych bezpieczna i dobrze tolerowana.

W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że badanie ACCLAIM potwierdza hipotezę o udziale procesu zapalnego w niewydolności serca, immunoterapia Celacade jest skuteczna u chorych we wcześniejszych stadiach choroby i konieczne są następne próby kliniczne w tej populacji pacjentów.

HHH Study

Europejski program nadzoru chorych z przewlekłą niewydolnością serca (LVEF <35%, klasa NYHA II–IV, średni wiek 60 lat) – *Home or Hospital in Heart Failure* (HHH) – był badaniem z randomizacją prowadzonym pod patronatem Unii Europejskiej równolegle w kilku ośrodkach: w Anglii, Włoszech i w Polsce. Pierwsze ramię tego badania obejmowało postępowanie standardowe, natomiast drugie ramię:

- program pomocy domowej obejmujący normalne postępowanie kliniczne i regularny kontakt telefoniczny;
- ww. postępowanie w połączeniu z okresowym przekazywaniem drogą telefoniczną informacji o takich parametrach życiowych, jak masa ciała, ciśnienie krwi, tętno, zapis EKG;
- połączenie dwóch powyższych sposobów z wyposażeniem pacjentów w urządzenia rejestrujące i monitorujące poszczególne parametry (np. EKG, zapis oddechu, aktywność).

Zasadniczym celem programu było sprawdzenie przydatności metody telemonitoringu w opiece nad osobami z niewydolnością serca. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena łącznej liczby dni spędzonych w szpitalu z powodu niewydolności serca. Punkt drugorzędowy obejmował dni spędzone w szpitalu z powodu wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, dobre funkcjonowanie chorych, zmiany w terapii, koszty opieki medycznej, oświatowość.

Długotrwały telemonitoring stwarza perspektywę szybkiego rozpoznania zmian w stanie chorego (zaburzeń oddychania, zaburzeń rytmu, nieprawidłowego HRV), wczesnej optymalizacji terapii, poprawy jakości życia, zmniejszenia liczby hospitalizacji oraz postępu choroby. Można w ten sposób uzyskać redukcję kosztów związanych z leczeniem. Ponadto szersze wprowadzenie telemonitoringu prawdopodobnie poprawi rokowanie najciężej chorych i wpłynie na zmniejszenie śmiertelności spowodowanej niewydolnością serca. Może również znaleźć zastosowanie w innych sytuacjach klinicznych, np. w rehabilitacji po zawale serca, udarze, przewlekłych chorobach układu oddechowego. Wymaga to jednak dalszych badań w wyselekcjonowanych grupach chorych.

Safety of drug-eluting stents: insights from a meta-analysis

Ostatnim, lecz przez niektórych najbardziej oczekiwanym badaniem w tej *gorącej sesji* była praca oceniająca bezpieczeństwo stosowania stentów powlekanych lekami (DES) i ich wpływ na śmiertelność całkowitą, zarówno z przyczyn sercowych, jak i pozasercowych, w porównaniu z klasycznymi stentami metalowymi (BMS). Już we wcześniejszych badaniach stwierdzono,

że w przypadku DES pierwszej generacji (sirolimus) groźne incydenty sercowo-naczyniowe, takie jak zgon i zawały z załamkiem Q, występowały znamiennej częściej w porównaniu z BMS w trakcie trwania rocznej obserwacji odległej, czyli zwykle już po zakończeniu skojarzonej terapii przeciwplatekowej.

Autorzy pracy, analizując wszystkie badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, porównujące dwa typy DES z BMS (sirolimus, n=878 vs BMS, n=870 oraz paklitaksel, n=1685 vs BMS, n=1675) w 4-letnim okresie obserwacji odległej, stwierdzili, że śmiertelność i występowanie zawałów z załamkiem Q oceniane łącznie były wyższe w wypadku DES w porównaniu z BMS (o 38% w stentach sirolimus – 6,3% vs 3,9%, p=0,03 oraz o 16% w stentach paklitaksel – 2,6% vs 2,3%, p=0,68).

Kolejna metaanaliza, obejmująca porównanie DES pierwszej generacji z BMS w kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją, w 4-letniej obserwacji odległej wykazała wyższą śmiertelność zarówno z przyczyn sercowych, jak i pozasercowych (w tym 15 zgonów z powodu nowotworów).

Należy więc raczej unikać nieuzasadnionego stosowania DES i stosować BMS, do czasu wprowadzenia DES drugiej generacji.

Podsumowując, autorzy stwierdzili, że stosowanie DES pierwszej generacji w leczeniu pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych nie zmniejsza całkowitej śmiertelności w porównaniu z BMS. Wstępne dane sugerują, że stent sirolimus może prowadzić do wzrostu liczby zgonów niesercowych, czego nie wykazano w przypadku stentu paklitaksel. Zalecana jest długotrwała obserwacja odległa oraz oszacowanie specyfiki przyczyn zgonów u chorych z implantowanymi DES pierwszej generacji w celu pełnego rozstrzygnięcia problemu długoterminowego bezpieczeństwa tych wyrobów.

HOT LINE II – 5.09.2006

WAVE

Celem badania WAVE (*Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation*) było porównanie intensywnego skojarzonego leczenia lekiem przeciwkrzepliwym i przeciwplatekowym z leczeniem samym lekiem przeciwplatekowym pacjentów z chorobami tętnic obwodowych. Do badania włączono losowo ponad 2100 pacjentów z chorobami tętnic obwodowych – 1080 do grupy terapii skojarzonej doustnym antykoagulantem – warfaryną (INR 2–3, średnio 2,2) wraz z aspiryną oraz 1081 do leczenia samą aspiryną. Średni czas trwania obserwacji odległej wynosił prawie 3 lata. Spodziewano się, że tak intensywna terapia będzie efektywniejsza w redukcji zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów i udarów, co wykazano we wcześniejszych badaniach u pacjentów z chorobami tętnic wieńcowych.

W badaniu, w grupie terapii skojarzonej nie uzyskano zmniejszenia występowania groźnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (12,2% vs 13,3%, p=0,49), natomiast w grupie leczonej warfaryną w połączeniu z aspiryną 3,5 razy częściej występowały groźne krwawienia, w tym krwawienia wewnątrzczaszkowe. Także krwawienia zagrażające życiu były istotnie częstsze (4% vs 1,2%, p < 0,001) w trakcie terapii skojarzonej niż u leczonych samą aspiryną. Tak więc prosta ekstrapolacja wyników uzyskanych u pacjentów z chorobą wieńcową nie przyniosła spodziewanej redukcji istotnych incydentów niedokrwiennych u chorych z miażdżycą obwodową, ale przeciwnie – zwiększyła liczbę powikłań krwotocznych. Ponadto przedłużona terapia skojarzona kłopidogrelem i aspiryną także nie przynosi spodziewanych efektów w tej grupie chorych.

Być może wprowadzenie nowych leków przeciwplatekowych i antykoagulantów, zwłaszcza bezpośrednich inhibitorów trombiny lub czynnika Xa, poprawi wyniki leczenia i rokowanie pacjentów z chorobami tętnic obwodowych.

RIVIERA

Celem rejestru RIVIERA (*Registry on IV anticoagulation in elective end primary real world of angioplasty*) była ocena stosowania dożylnych antykoagulantów podczas zabiegów angioplastyki oraz identyfikacja czynników związanych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia groźnych powikłań.

W rejestrze uwzględniono 7962 kolejnych angioplastyk, zarówno pierwotnych, jak i elektrywnych, wykonanych w 144 szpitalach na terenie 23 krajów i 4 kontynentów.

Wykazano, że całkowita śmiertelność podczas interwencji przezskórnych wynosiła 0,3%, odsetek zawałów 1%, groźnych krwawień 0,3%, zaś krwawień niewielkich 3,1%. Śmiertelność i występowanie dużych krwawień były więc niższe niż zwykle podawane w piśmiennictwie. Zastosowanie statyn oraz wcześniejsze podanie pochodnych tienopirydyny i enoksaparyny zmniejszało liczbę incydentów niedokrwiennych, podczas gdy stosowanie inhibitorów receptorów płytkowych IIb/IIIa, niefrakonowanej heparyny oraz enoksaparyny było związane z częstszymi powikłaniami krwotocznymi. Ponadto dojście przez tętnicę promieniową było związane z mniejszą liczbą krwawień i incydentów niedokrwiennych w porównaniu z wkłuciem przez tętnicę udową.

SPIRIT II Study

Celem badania było porównanie dwóch rodzajów stentów powlekanych – stentu Xience V (everolimus) i stentu Taxus – w terapii chorych z nowymi zmianami miażdżycowymi, z hipotezą, że stent Xience V nie

będzie gorszy w analizowanych parametrach od stentu Taxus. Do badania w sposób prospektywny, w stosunku 3:1 zrandomizowano 300 chorych, którzy byli następnie poddani ocenie klinicznej podczas kolejnych wizyt w czasie 2-letniej obserwacji odległej, ocenie angiograficznej – w chwili włączenia do badania (warunkiem było, aby w momencie randomizacji nie występowały więcej niż 2 zmiany miażdżycowe *de novo*, nie większe niż 2,5–4,0 mm) i po 180 dniach, zaś ponad połowa chorych w tych samych terminach i po 2 latach miała wykonywane ECHO śródnaczyniowe.

Badanie wykazało, że stent Xience V nie tylko nie okazał się gorszy od stentu Taxus, lecz był znacznie lepszy, jeśli chodzi o wystąpienie najmniejszej nowej zmiany w stencie ($p < 0,0001$), bardziej efektywny w redukcji hiperplazji błony wewnętrznej w stencie, rzadziej dochodziło w nim do zakrzepicy. W grupie chorych ze stentem Xience V obserwowano mniej takich incydentów, jak zgon, zawał, konieczność rewaskularyzacji. Wyniki kliniczne, angiograficzne oraz uzyskane badaniem IVUS potwierdziły wstępne rezultaty wcześniejszego badania SPIRIT I.

VIAMI Study

Badanie VIAMI (*The Viabilit-guided angioplasty after acute myocardial infarction trial*) było pierwszym badaniem klinicznym z randomizacją wykazującym, że u chorych po ostrym zawale serca leczonych trombolitycznie, a także bez terapii reperfuzyjnej z wykazaniem żywotnym mięśniem sercowym w obszarze zawału, wczesne stentowanie tętnicy odpowiedzialnej za zawał przynosi znamienne korzyści, redukując incydenty niedokrwienne w obserwacji odległej, podczas gdy u chorych bez żywotnego mięśnia ryzyko nawracającego niedokrwienia jest niskie.

Do badania włączono 293 chorych z ostrym zawałem serca – 216 z wykazaniem żywotnym mięśniem sercowym w próbie dobutaminowej wykonywanej 48–72 godz. po zawale oraz 75 bez żywotnego mięśnia, którzy stanowili rejestr dla grupy badanej. 106 chorych zrandomizowano do strategii inwazyjnej wczesnego stentowania tętnicy odpowiedzialnej za zawał (najczęściej z zastosowaniem abciximabu), pozostałych do leczenia zachowawczego. Pierwszorzędnym skojarzonym punktem końcowym był zgon z każdej przyczyny, ponowny zawał oraz niestabilna choroba wieńcowa w trakcie 6 mies. obserwacji odległej. Ten złożony punkt końcowy wystąpił istotnie statystycznie rzadziej w grupie leczenia inwazyjnego – redukcja o 59% w porównaniu z grupą leczoną zachowawczo (6,6% vs 15,5%; HR 0,41; $p=0,04$). Grupa leczona w sposób zachowawczy istotnie częściej wymagała pilnych zabiegów rewaskularyzacyjnych ($p < 0,0001$). Natomiast

w grupie, u której nie wykazano obecności żywotnego mięśnia sercowego, znacznie rzadziej w porównaniu z chorymi z żywotnym mięśniem leczonymi zachowawczo dochodziło do incydentów niedokrwienych, takich jak ponowny zawał lub niestabilna choroba wieńcowa (5,3% vs 14,5%; HR 0,35; $p < 0,05$).

Zdaniem autorów badania, testy wykazujące żywotny mięsień sercowy w strefie zawału powinny być standardem we wczesnej ocenie klinicznej chorych leczonych trombolitycznie oraz chorych z zawałem serca z uniesieniem ST nieleczonych reperfuzyjnie, zaś u pacjentów z żywotnym mięśniem należy rozważyć szybką rewaskularyzację przed wypisem ze szpitala.

JIKEI Heart Study

W Japońskim badaniu JIKEI porównywano skuteczność leczenia blokerem receptora angiotensyny II – walsartanem z innymi grupami leków w prewencji występowania incydentów niedokrwienych, udarów i niewydolności serca u ponad 3000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową i/lub niewydolnością serca, przy osiągnięciu podobnych wartości ciśnienia tętniczego w obu grupach.

Badanie zostało zakończone przedwcześnie ze względu na 39% redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie leczonej walsartanem ($p=0,0002$), w tym 40% redukcję występowania udarów ($p=0,028$), 65% redukcję incydentów *anginy pectoris* ($p < 0,0001$) i 46% redukcję nasilenia/wystąpienia niewydolności serca ($p=0,029$). Było to pierwsze badanie wykazujące tak wysoką skuteczność terapii blokerem receptora angiotensyny w populacji azjatyckiej. Jest to szczególnie dobra wiadomość dla Japończyków, u których śmiertelność z powodu udarów jest 4-krotnie większa niż innych chorób układu sercowo-naczyniowego.

TROICA Trial

Do badania TROICA (*The Thrombolysis in Cardiac Arrest*) włączono 1300 pacjentów z pozaszpitalnym zatrzymaniem krążenia, z czego 1050 włączono losowo metodą podwójnie ślepej próby albo do resuscytacji krążeniowo-oddechowej, w trakcie której podano tenekteplase (TNK), albo do standardowej reanimacji bez trombolityku (grupa *placebo*). Badanie zostało przerwane przedwcześnie ze względu na małą skuteczność, mimo stosowanego leku trombolitycznego. Nie wykazano żadnych statystycznych różnic w uzyskaniu powrotu spontanicznego krążenia, przeżyciu do przyjęcia do szpitala, w przeżyciu 24-godzinnym, 30-dniowym i do wypisu ze szpitala pomiędzy grupą TNK a grupą *placebo*. Wyniki te były o tyle zaskakujące, że badania pilotowe wykazywały korzyści ze stosowania TNK w trakcie resuscytacji, zaś aktualne standardy zalecają

stosowanie trombolizy u chorych z pozaszpitalnym zatrzymaniem krążenia, zwłaszcza w przebiegu ostrego zawału serca lub zatoru tętnicy płucnej, co jest przyczyną blisko 70% pozaszpitalnych zatrzymań krążenia u osób dorosłych.

Być może na wynikach badania zaważył czas podania leku – zbyt wcześnie lub zbyt późno, interakcja z wazopresorami lub pH, konieczność zastosowania terapii wspomagającej trombolizę (np. heparyny). Odpo-

wiedź na te pytania może przynieść dokładna analiza uzyskanych wyników oraz dalsze próby kliniczne.

Opracował
dr med. Aleksander Górecki
Klinika Kardiologii
Centrum Medyczne
Kształcenia Podyplomowego,
Warszawa