

Kongres American Heart Association 2010 – badania, które zmieniają codzienną praktykę kliniczną



lek. Piotr Niewiński, prof. dr hab. med. Waldemar Banasiak
Klinika Kardiologii, Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

Na kongresie American Heart Association, który odbył się w Chicago w dniach 13-17 listopada 2010 r., przedstawiono wyniki wielu ciekawych badań klinicznych, z których najważniejsze opisujemy poniżej. Zainteresują one zarówno kardiologów oraz lekarzy internistów pracujących w szpitalach, jak i lekarzy innych specjalności zatrudnionych w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej. Kolejny raz największe zainteresowanie na kongresie wzbudził nowy doustny lek przeciwzakrzepowy, który w przyszłości może zastąpić dotychczas stosowane acenokumarol i warfarynę. Na kwestie dotyczące zapobiegania nefropatii pokontrastowej powinni zwrócić uwagę radiolodzy i kardiolodzy interwencyjni, a na nowe dowody na użyteczność terapii resynchronizującej – elektrofizjolodzy i lekarze opiekujący się pacjentami z niewydolnością serca. Powrócił również łączący neurologów i kardiologów temat zamykania przetrwałego otworu owalnego w związku z zapobieganiem zatorom naczyniowym w ośrodkowym układzie nerwowym. Widać zatem, że tegoroczny zjazd miał charakter wysoce interdyscyplinarny, a wnioski z przedstawionych badań wpłyną niewątpliwie na praktykę lekarzy różnych specjalności.

Badanie ROCKET-AF – czy czeka nas kres leczenia antagonistami witaminy K?

W badaniu ROCKET-AF (Randomized, Double-Blind Study Comparing Once Daily Oral Rivaroxaban With Adjusted-Dose Oral War-

farin for the Prevention of Stroke in Subjects With Non-Valvular Atrial Fibrillation)¹ wzięło udział >14 000 pacjentów z migotaniem przedsionków udokumentowanym przynajmniej dwa razy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania, z których 90% uzyskało ≥ 3 pkt w skali CHADS₂ (grupa najwyższego ryzyka powikłań zatorowych). Przydzielono ich losowo do grupy stosującej rywaroksaban (bezpośredni inhibitor czynnika Xa) w dawce 20 mg/24h lub 15 mg/24h przy GFR 30-49 ml/min albo warfarynę (z docelową wartością INR 2-3) przez 40 miesięcy. Na pierwotny złożony punkt oceny końcowej składały się udar mózgu i zatorowość poza ośrodkowym układem nerwowym. Stwierdzono, że rywaroksaban ma podobną skuteczność w porównaniu z warfaryną. Nie wykazano też jednoznacznej przewagi nowego leku w standardowej ocenie statystycznej *intention-to-treat* (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem), zaobserwowano ją jednak w przypadku powikłań krwotocznych. Stosowanie rywaroksabanu wiązało się z istotnie rzadszym występowaniem udaru krwotocznego, krwawienia wewnątrzczaszkowego i zgonów spowodowanych krwawieniem (redukcja ryzyka odpowiednio o 41, 33 i 50%).

Badanie ROCKET-AF jest pierwszym, w którym nowy lek przeciwzakrzepowy porównywano z warfaryną metodą podwójnie ślepej próby. Ze względu na konieczność pomiarów INR i dostawiania dawek antagonisty witaminy K może wydawać się to trudne. Procedura taka była możliwa dzięki zastosowaniu urządzeń do pomiaru INR, które u pacjentów przyjmujących rywaroksaban generowały „nieprawdziwe” wartości wskaźnika (stosowanie tego leku nie wymaga monitorowania parametrów koagulacyjnych). Należy zauważyć, że pacjenci leczeni warfaryną tylko przez 58% okresu objętego obserwacją mieli terapeutyczne wartości INR. Podobnie lub gorzej jest jednak w codziennej praktyce, dlatego nie wydaje się to umniejszać wartości wyników badania.

Automatycznie nasuwa się porównanie do badania RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy, Warfarin, Compared with Dabigatran),² w którym w sposób otwarty oceniano dabigatran (bezpośredni inhibitor trombiny) i warfarynę u pacjentów z migotaniem przedsionków. Do badania RE-LY włączono jednak populację o znacznie mniejszym ryzyku (≥ 1 w skali CHADS₂), inna była też jego konstrukcja, a ponadto dabigatran stosowano dwa razy dziennie.

Co prawda na razie nie można określić, który z nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych (rywaroksaban, dabigatran czy apiksaban) jest najskuteczniejszy u pacjentów z migotaniem przedsionków, wiadomo jednak, że dużymi krokami zbliża się era, w której acenokumarol i warfaryna będą odchodzić w zapomnienie. Oczywiście nie należy się spodziewać, nie tylko ze względów ekonomicznych, że wyparcie warfaryny nastąpi szybko. Najprawdopodobniej bezpośrednie inhibitory trombiny będą stosowane zamiast warfaryny w przypadku powikłań krwotocznych czy zakrzepowo-zatorowych, i to zarówno przy terapeutycznych, jak i nieterapeutycznych wartościach wskaźnika INR oraz gdy regularna kontrola INR u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych będzie niemożliwa.

Badanie EMPHASIS-HF – czy należy rozszerzyć wskazania do stosowania antagonistów aldosteronu?

W badaniu EMPHASIS-HF próbowano odpowiedzieć na pytanie, czy stosowanie eplerenonu (selektywnego antagonisty aldosteronu) jest skuteczne u chorych ze skurczową niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$ oraz z umiarkowanymi objawami (II klasa czynnościowa NYHA).³ Dotychczas stosowanie antagonistów aldosteronu w niewydolności serca było ograniczone do pacjentów zakwalifikowanych do III i IV klasy NYHA (przy frakcji wyrzutowej $\leq 35\%$) lub po przebytych zawałach mięśnia sercowego z frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 40\%$ i współistniejącymi objawami niewydolności serca albo cukrzycą. W badaniu wzięło udział 2737 chorych, których losowo przydzielono do grupy leczonej eplerenonem (w dawce do 50 mg/24h) lub przyjmującej placebo oprócz innych standardowych leków stosowanych w terapii niewydolności serca. Badanie zakończono przedwcześnie (po czasie obserwacji o medianie 21 miesięcy) ze względu na znaczącą korzyść, jaką odnieśli pacjenci z grupy leczonej antagonistą aldosteronu. Odnotowano znaczącą redukcję występowania zdarzeń składających się na pierwotny punkt oceny końcowej ocenianych łącznie i rozdzielnie (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca). W przypadku hospitalizacji z powodu niewydolności serca uzyskano 42% redukcję ryzyka. Jeśli chodzi o pierwotny złożony punkt oceny końcowej, to liczba chorych, których należało leczyć, aby uniknąć którejś z jego składowych, wynosi zaledwie 19. Biorąc pod uwagę wyniki wcześniejszych badań (w tym RALES [Randomized Aldactone Evaluation Study]), wydaje się, że mamy do czynienia z efektem grupy. Jest to istotne w związku z wciąż wysokim kosztem leczenia eplerenonem w Europie (lek objęty jest tu ochroną patentową).

Z drugiej strony spironolakton może wywoływać działania niepożądane (m.in. ginekomastia, obniżenie libido), dlatego warto go zastąpić eplerenonem. Stosując którykolwiek z tych leków, należy jednak pamiętać o potencjalnie niebezpiecznej hiperkaliemii. Terapię nimi można rozpocząć przy stężeniu potasu $< 5,5$ mEq/L, ale przy stężeniu $> 6,0$ mEq/L należy je odstawić. Ryzyko hiperkaliemii rośnie w przypadku niewydolności nerek (leków tych nie można stosować przy GFR < 30 ml/min) czy cukrzycy i zwiększa

się wraz z wiekiem pacjenta. Według jednego ze współautorów badania stężenie potasu w surowicy należy oznaczyć po 24 godzinach, tygodniu i miesiącu od włączenia leku, a następnie średnio dwa razy na rok.

Dotychczasowe wyniki badań nad eplerenonem wskazują jednoznacznie, że dysponujemy bardzo dobrym lekiem, dzięki któremu możemy realizować najważniejszy cel terapeutyczny u pacjentów z niewydolnością serca w różnych stadiach zaawansowania – wydłużenie życia. Skuteczność leku była podobna do działania β -adrenolityków i inhibitorów ACE. W związku z tak pozytywnymi wynikami badań oceniających antagonistów aldosteronu pojawiają się głosy sugerujące zastosowanie w farmakoterapii niewydolności serca (podobnie jak w prewencji pierwotnej chorób układu krążenia – badanie TIPS⁴) *polypill* – czyli takiej postaci leku, która zawierałaby jednocześnie np. inhibitor ACE, β -adrenolityk i właśnie antagonistę aldosteronu.

Badanie GRAVITAS – czy wiemy więcej na temat oporności na leki antyagregacyjne?

Oporność na kłopidogrel określana za pomocą rozmaitych badań aktywności płytek i metodą genotypowania wiąże się z gorszym rokowaniem u chorych leczonych przezskórnymi zabiegami rewaskularyzacyjnymi (PCI – *percutaneous coronary intervention*), zwłaszcza w przypadku implantacji stentów powlekanych (DES – *drug eluting stent*).⁵ U takich pacjentów istnieje głównie ryzyko wystąpienia zakrzepicy we wszczepionym stencie.

W badaniu GRAVITAS (Gauging Responsiveness With A VerifyNow Assay-Impact On Thrombosis And Safety)⁶ postawiono pytanie, czy u chorych ze stwierdzoną w 12-24 godziny po zabiegu PCI zwiększoną aktywnością płytek – > 230 PRU (PRU – *platelet activity unit*; jednostka aktywności płytek w teście VerifyNow) – zastosowanie kłopidogrelu w zwiększonej dawce (ponowne wysycenie dawką 600 mg, a następnie 150 mg/24h przez 6 miesięcy) w porównaniu z dawką standardową (75 mg/24h) przełoży się na zmniejszenie częstości występowania zawału mięśnia sercowego, zakrzepicy w stencie i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ocenianych łącznie. Wyniki badania były dość zaskakujące – między dwoma grupami badania nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy. Nie zaobserwowano jej także, jeśli chodzi o częstość krwawień bez względu na ich ciężkość. Należy jednak zwrócić uwagę na dwa fakty. Po pierwsze, do badanej populacji (5429 osób) włączono pacjentów z grupy stosunkowo niskiego ryzyka, spośród których nawet 80% miało stabilną chorobę wieńcową. Po drugie, zwiększając dawkę kłopidogrelu, osiągnięto tylko nieznaczną redukcję określaną za pomocą systemu VerifyNow aktywności płytek – z 280 wyjściowo do ok. 200 PRU w grupie stosującej lek w dużej dawce i do ok. 240 PRU w grupie przyjmującej standardową dawkę. Wciąż zatem nie znamy sposobu optymalnego postępowania u pacjentów z podejrzeniem oporności na leki antyagregacyjne lub z jej potwierdzeniem – zwłaszcza w populacji chorych zwiększonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Prawdopodobnie lepszym rozwiązaniem od zwiększania dawki kłopidogrelu jest zastosowanie nowych leków antyagregacyjnych

– prazugrelu i tykagreloru. Ważną rolę mogą też odgrywać badania genetyczne, które nie mają arbitralnie przyjętych punktów odcięcia, a ich wyniki są powtarzalne i nie zmieniają się w ciągu życia. Z drugiej strony wiadomo, że wpływ polimorfizmów genowych na reaktywność płytek pod wpływem kłopidogrelu jest stosunkowo niewielki i stanowi prawdopodobnie tylko jedną z przyczyn złożonego patofizjologicznie zjawiska oporności na ten lek.

Badanie CLOSURE I – czy należy zamykać drożny otwór owalny u chorych po udarze mózgu?

Badaniem CLOSURE I objęto 909 chorych w wieku 18-60 lat ze stwierdzonym w badaniu przezprzełykowym z użyciem środka kontrastowego drożnym otworem owalnym (PFO – *patent foramen ovale*), po przebyciu udaru mózgu lub epizodzie przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA – *transient ischemic attack*). Przydzielono ich losowo do zamknięcia PFO (z zastosowaniem zapinki STARFlex) z następowym leczeniem kwasem acetylosalicylowym w skojarzeniu z kłopidogrelem przez 6 miesięcy bądź do terapii warfaryną, kwasem acetylosalicylowym lub ich skojarzeniem. Po dwóch latach obserwacji nie odnotowano różnicy w częstości występowania pierwotnego złożonego punktu oceny końcowej składającego się z udaru mózgu lub TIA w czasie 2 lat, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w okresie pierwszych 30 dni obserwacji oraz zgonu z przyczyn neurologicznych między 31. dniem obserwacji a zakończeniem badania. Jednocześnie w grupie leczonej inwazyjnie znacząco częściej stwierdzano występowanie ciężkich powikłań naczyniowych i migotania przedsionków. Autorzy badania podkreślają, jak ważne jest poszukiwanie innych przyczyn powikłań ośrodkowych u młodych chorych z drożnym otworem owalnym. Musi być ono prowadzone w ścisłej współpracy z neurologiem, a decyzję o kwalifikacji do ewentualnego zamknięcia PFO należy dobrze rozważyć. Uzasadnione jest przy tym wzięcie pod uwagę dodatkowych czynników ryzyka, takich jak nawrotowość niedokrwienych epizodów ośrodkowych mimo leczenia przeciwzakrzepowego/antypłytkowego, udaru obu półkul mózgu, udaru z zakresu przedniego i tylnego unaczynienia mózgowego czy udaru współistniejącego z zawałem nerki lub śledziony. Pamiętajmy, że trwa wiele badań klinicznych, których wyniki dadzą ostateczną odpowiedź na pytanie o celowość zamykania PFO. Prawdopodobnie jednak liczba wykonywanych zabiegów zamykania PFO będzie się stopniowo zmniejszała.

Badanie ASCEND-HF – czy wreszcie krok naprzód w leczeniu ostrej niewydolności serca?

Badanie ASCEND-HF (The Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure)⁷ jest największym jak dotąd badaniem klinicznym z randomizacją, które przeprowadzono z udziałem pacjentów z ostrą niewydolnością serca (>7000 osób). Chorych w czasie pierwszych 24 godzin od przyjęcia do szpitala lub rozpoczęcia terapii lekami dożylnymi przydzielono losowo do grupy leczonej nezytrydem (rekombinowany ludzki BNP) w dawce 0,01 µg/kg/min przez maksymalnie 7 dni (z możliwością zastosowania dodatkowego wstrzyknięcia leku przed wlewem ciałym) lub przyjmującej placebo. Głównym celem badania było jednoznaczne określenie profilu bezpieczeństwa leku, jako że w dwóch metaanalizach^{8,9} wskazano na problem rozwoju niewydolności nerek wskutek jego stosowania. Nie udało się wykazać zmniejszenia częstości powikłań składających się na pierwotny złożony punkt oceny końcowej (zgon i hospitalizacja z powodu niewydolności serca w ciągu 30 dni), stwierdzono natomiast trend w kierunku mniejszej duszności po 6 i 24 godzinach od podania leku. Co najważniejsze, nie wykazano, by nezytryd wpływał niekorzystnie na filtrację kłębuszkową. Mamy więc lek rozszerzający naczynia krwionośne, który zmniejsza objawy u chorych z ostrą dekomensacją krążenia i może być bezpiecznie stosowany. Niestety, wciąż brak nowych rozwiązań terapeutycznych wpływających korzystnie na rokowanie długoterminowe. O wadze problemu świadczy to, że ok. 10% chorych przyjmowanych do szpitala z powodu ostrej niewydolności krążenia umiera w okresie 30-dniowej obserwacji.

– prazugrelu i tykagreloru. Ważną rolę mogą też odgrywać badania genetyczne, które nie mają arbitralnie przyjętych punktów odcięcia, a ich wyniki są powtarzalne i nie zmieniają się w ciągu życia. Z drugiej strony wiadomo, że wpływ polimorfizmów genowych na reaktywność płytek pod wpływem kłopidogrelu jest stosunkowo niewielki i stanowi prawdopodobnie tylko jedną z przyczyn złożonego patofizjologicznie zjawiska oporności na ten lek.

Badanie ACT – jaka jest rola N-acetylocysteiny w zapobieganiu nefropatii pokontrastowej?

Od ponad 10 lat toczy się dyskusja na temat skuteczności N-acetylocysteiny (NAC) w zapobieganiu nefropatii pokontrastowej. Wyniki wielu, najczęściej niedużych, badań były sprzeczne. W związku z tym w nowych wytycznych European Society of Cardiology (ESC) zaleceniu o stosowaniu NAC przyznano klasę IIb. Konieczne stało się przeprowadzenie dużego badania z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby, w celu bezpośredniego porównania NAC i placebo. Takim badaniem jest właśnie ACT (Acetylcysteine for the prevention of Contrast-induced nephropathy).¹⁰ Zakwalifikowano do niego >2300 pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka wystąpienia nefropatii pokontrastowej (wiek >70 lat, przewlekła choroba nerek ze stężeniem kreatyniny >1,5 mg/dl, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca z frakcją wyrzutową <45%, wstrząs, zastosowanie balonu do kontrapulsacji lub wykonanie angiografii ze wskazań nagłych). Podawano im NAC w dawce 1200 mg i.v. (dwie dawki przed angiografią i dwie po niej) bądź placebo. W obserwacji 30-dniowej stosowanie NAC nie zapobiegało rozwojowi nefropatii pokontrastowej. Nie odnotowano też redukcji w występowaniu zgonów ogółem, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i konieczności inicjacji leczenia nerkozastępczego. Co istotne, w analizie podgrup utworzonych na podstawie wieku, płci, występowania cukrzycy, typu zastosowanego środka kontrastowego oraz stopnia niewydolności nerek również nie udowodniono istotnych korzyści z profilaktyki z zastosowaniem NAC. Zatem stosowanie N-acetylocysteiny w celu zapobiegania niewydolności nerek u chorych poddawanych zabiegom diagnostycznym i terapeutycznym z zastosowaniem środków kontrastowych nie jest uzasadnione.

Badanie RAFT – czy terapię resynchronizującą należy objąć chorych w klasie NYHA II?

W wytycznych ESC dotyczących terapii urządzeniami wszczepialnymi pojawiło się nowe zalecenie klasy I nakazujące implantację urządzenia resynchronizującego (CRT – *cardiac resynchronization therapy*),

najlepiej w połączeniu z funkcją defibrylatora-kardiowertera (CRT-D), u chorych z niewydolnością serca, frakcją wyrzutową $\leq 35\%$, czasem trwania zespołu QRS ≥ 150 ms, którzy pozostają w klasie czynnościowej NYHA II. Podkreśla się, że takie postępowanie ma hamować postęp choroby, a zwłaszcza niekorzystnej przebudowy serca (remodelingu). W badaniach MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) i REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction),^{11,12} na podstawie których powstało to zalecenie, nie wykazano jednak zmniejszenia liczby zgonów. Udowodniono to natomiast w badaniu RAFT (Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial).¹³ Włączono do niego 1798 pacjentów w klasie czynnościowej NYHA II lub III, z frakcją wyrzutową $\leq 30\%$ i czasem trwania zespołu QRS ≥ 120 ms (lub ≥ 200 ms w razie stymulacji komorowej) otrzymujących optymalne leczenie farmakologiczne, których przydzielono losowo do implantacji kardiowertera-defibrylatora (ICD – *implantable cardioverter-defibrillator*) lub CRT-D. Po średnim czasie obserwacji wynoszącym 40 miesięcy stwierdzono istotną redukcję występowania pierwotnego złożonego punktu oceny końcowej obejmującego zgon z jakiegokolwiek przyczyny i hospitalizację z powodu niewydolności serca oraz obu tych składowych ocenianych oddzielnie (redukcja ryzyka względnego o ok. 25% dla każdej składowej). Aby uniknąć jednego zgonu w okresie 5 lat, należałoby wszczepić CRT-D zamiast ICD tylko u 14 chorych. Ceną za poprawę przeżywalności są częstsze powikłania okołozabiegowe (118 w grupie CRT-D v. 61 w grupie ICD), dłuższy czas samej implantacji i wyższy koszt urządzenia. Niemniej redukcja częstości hospitalizacji związana z te-

rapią resynchronizującą może w ostatecznym rozrachunku stanowić mniejsze obciążenie dla systemu ochrony zdrowia w porównaniu z implantacją tańszych urządzeń typu ICD. Odpowiedź w tej kwestii przyniesie prowadzona właśnie analiza efektywności kosztów (*cost-effectiveness*). Co ważne, opisane wyżej korzystne rezultaty leczenia CRT-D są podobne u chorych w klasie NYHA II i III oraz w przypadku niewydolności serca o etiologii niedokrwiennej i nieniedokrwiennej. Badanie RAFT bez wątpienia potwierdza konieczność poszerzenia wskazań do implantacji CRT-D u chorych z umiarkowanymi objawami niewydolności serca. Oczywiście, pomijając możliwości ekonomiczne, nie tylko Polski, implantacja tych urządzeń w tak szerokiej populacji jest mało prawdopodobna, m.in. z uwagi na zbyt małą liczbę pracowni i ekspertów potrafiących wykonać ten inwazyjny zabieg.

Podsumowanie

Kongres AHA w Chicago przyniósł wiele niezwykle ciekawych doniesień. Powstaje coraz więcej nowych leków przeciwwzakrzepowych, które w niedalekiej przyszłości uniezależnią nas i naszych pacjentów od uciążliwych pomiarów INR. Rewolucyjne zmiany dokonują się też w terapii niewydolności serca – dotyczą one chorych z umiarkowanymi objawami choroby (klasa II wg NYHA). Nie mamy już wątpliwości, jak ważne jest w tej grupie stosowanie antagonistów aldosteronu oraz że przy współistnieniu szerokiego zespołu QRS należy rozważyć terapię resynchronizującą. Warto także zapamiętać wyniki badań ACT, CLOSURE I czy GRAVITAS, które mimo że nie potwierdziły skuteczności ocenianych leków lub procedur, dostarczają bardzo użytecznych informacji dla lekarzy praktyków.

Piśmiennictwo:

1. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;159:340-347.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
3. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New Eng J Med* 2010; DOI:10.1056/NEJMoa1009492.
4. Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al. Effects of a poly-pill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009;373:1341-51.
5. Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:321-41.
6. Price MJ, Berger PB, Angiolillo DJ, et al. Evaluation of individualized clopidogrel therapy after drug-eluting stent implantation in patients with high residual platelet reactivity: design and rationale of the GRAVITAS trial. *Am Heart J* 2009;157:818-24.
7. Hernandez AF. Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure Trial (ASCEND-HF) – Nesiritide or placebo for improved symptoms and outcomes in acute decompensated HF. American Heart Association 2010 Scientific Sessions.
8. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, et al. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: A pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:1900-1905.
9. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111:1487-1491.
10. ACT Trial Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of the Acetylcysteine for Contrast-Induced nephropathy (ACT) Trial: a pragmatic randomized controlled trial to evaluate the efficacy of acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Trials* 2009;10:38.
11. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-1338.
12. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-1843.
13. Tang ASL, Wells G, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild to moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; DOI:10.1056/NEJMoa1009540.