



Polskie Towarzystwo
Nadciśnienia Tętniczego



Polskie Towarzystwo
Medycyny Rodzinnej



Sekcja Farmakoterapii
Sercowo-Naczyniowej PTK

Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2020, tom 17, nr 3, strony 135–190



***Stymulacja serca w leczeniu nadciśnienia tętniczego
— programowalna kontrola nadciśnienia tętniczego***
*Heart pacing in hypertension — PHC therapy
(programmable hypertension control)*

Małgorzata Mierzejewska i wsp.

Witamina D a nadciśnienie tętnicze
Vitamin D and arterial hypertension

Stanisław Surma i wsp.

Przerost lewej komory u chorych na przewlekłą chorobę nerek
Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients

Michalina Zagańczyk-Bączek i wsp.

Starszy pacjent z uporczywymi omdleniami
Elderly patient with refractory syncope

Jan W. Pęksa i wsp.



Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

Pod patronatem Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej,
Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego
i Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej PTK

Redaktor Naczelny

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz (Gdańsk)

Zastępca Redaktora Naczelnego

Dr n. med. Anna Szyndler (Gdańsk)

Rada Naukowa

Prof. dr hab. n. med. Marcin Adamczak (Katowice)

Prof. dr hab. n. med. Rafał Baranowski (Warszawa)

Dr n. med. Marcin Barylski (Łódź)

Dr hab. n. med. Rafał Dąbrowski (Warszawa)

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida (Lublin)

Dr hab. n. med. Marcin Fijałkowski (Gdańsk)

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak (Warszawa)

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong (Warszawa)

Prof. dr hab. n. med. Mariusz Gąsior (Zabrze)

Dr hab. n. med. Marcin Grabowski (Warszawa)

Prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek (Poznań)

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki (Kraków)

Prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak (Zabrze)

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz (Warszawa)

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński (Lublin)

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus (Zabrze)

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Kasprzak (Łódź)

Prof. dr hab. n. med. Kalina Kawecka-Jaszcz (Kraków)

Prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz (Warszawa)

Dr hab. n. med. Agnieszka Olszanecka (Kraków)

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski (Warszawa)

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski (Warszawa)

Prof. dr hab. n. med. Lech Poloński (Zabrze)

Prof. dr hab. n. med. Aleksander Prejbisz (Warszawa)

Prof. dr hab. n. med. Janusz Siebert (Gdańsk)

Dr hab. n. med. Bożena Szyguła-Jurkiewicz (Zabrze)

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski (Poznań)

Prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka (Szczecin)

Prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon (Kielce)

Dr hab. n. med. Tomasz Zapolski (Lublin)

Dr hab. n. med. Tomasz Zdrojewski (Gdańsk)

Redaktorzy wydawcy

Sekretarz Redakcji: lek. Monika Nosowicz (Gdańsk)

Redaktor prowadząca: Joanna Gajkowska (Gdańsk)

Redaktorzy działów

CHOROBA WIEŃCOWA

Prof. dr hab. n. med. Lech Poloński (Zabrze)

DIABETOKARDIOLOGIA

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida (Lublin)

EKG W PRAKTYCE

Prof. dr hab. n. med. Rafał Baranowski (Warszawa)

FARMAKOTERAPIA CHORÓB UKŁADU KRĄŻENIA

Prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon (Kielce)

KLINICZNA INTERPRETACJA WYNIKÓW BADAŃ

Dr hab. n. med. Marcin Fijałkowski (Gdańsk)

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz (Gdańsk)

NEFROKARDIOLOGIA

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński (Lublin)

NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Prof. dr hab. n. med. Mariusz Gąsior (Zabrze)

PREWENCJA

Prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz (Warszawa)

PRZYPADKI KLINICZNE

Prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon (Kielce)

REPETYTORIUM Z KARDIOLOGII

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak (Warszawa)

Dr hab. n. med. Marcin Grabowski (Warszawa)

ZABURZENIA RYTMU SERCA

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus (Zabrze)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Choroby Serca i Naczyń — czasopismo lekarzy praktyków

(ISSN 1733-2346) to czasopismo wydawane cztery razy w roku przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

tel. +48 58 320 94 94, faks +48 58 320 94 60

e-mail: redakcja@viamedica.pl, wersja elektroniczna czasopisma

znajduje się na stronie: https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn

Informacje dla autorów

„Choroby Serca i Naczyń — czasopismo lekarzy praktyków” jest pismem o charakterze edukacyjnym. Publikowane są w nim opinie uznanych ekspertów z różnych dziedzin medycyny sercowo-naczyniowej, w tym także artykuły zamówione przez Redakcję.

Informacje dla autorów dotyczące nadsyłania manuskryptów znajdują się na stronie: www.chsin.viamedica.pl. W przypadku zainteresowania współpracą lub pytań związanych z czasopismem prosimy o kontakt: chsin@viamedica.pl

Adres Redakcji

VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k., ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

tel. +48 58 320 94 94, faks +48 58 320 94 60

e-mail: redakcja@viamedica.pl

dsku1@viamedica.pl, <http://www.viamedica.pl>

e-mail: prenumerata@viamedica.pl

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k.

Bank BGŻ BNP Paribas S.A. 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Reklamy

Należy się kontaktować z VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k.

Dział Sprzedaży Korporacyjnej, ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

tel.: +48 0 58 320 94 94, e-mail: dsku1@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce.

Żaden fragment tego czasopisma, zarówno tekstu, jak i grafiki, nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrania, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/about/legalNote#legalNote



Prenumerata

Cena za prenumeratę elektroniczną wynosi 90 zł dla odbiorców indywidualnych oraz 180 zł instytucji — tel.: 58 320 94 53,

Czasopismo jest indeksowane w bazach *Index Copernicus* (63,57 pkt.), *Google Scholar*, *Ulrich's Periodicals Directory* i *Polskiej Bibliografii Lekarskiej*.

Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2020, tom 17, nr 3

Spis treści

Prewencja	Witaminy z grupy B w prewencji niedokrwiennych udarów mózgu u chorych z nadciśnieniem tętniczym Group B vitamins in the prevention of ischemic strokes in patients with hypertension Teresa Maria Kosicka, Jerzy Głuszek	135
Nadciśnienie tętnicze	Stymulacja serca w leczeniu nadciśnienia tętniczego — programowalna kontrola nadciśnienia tętniczego Heart pacing in hypertension — PHC therapy (programmable hypertension control) Małgorzata Mierzejewska, Diana Paskudzka, Agnieszka Kołodzińska, Marcin Grabowski	142
	Witamina D a nadciśnienie tętnicze Vitamin D and arterial hypertension Stanisław Surma, Andrzej Więcek, Marcin Adamczak	147
Niewydolność serca	Niewydolność serca: od obniżonej do zachowanej frakcji wyrzutowej — jak optymalnie leczyć pacjenta? Heart failure: from reduced to preserved ejection fraction; how to optimally treat a patient? Bogna Kozłowska, Przemysław Leszek	156
Nefrokardiologia	Przerost lewej komory u chorych na przewlekłą chorobę nerek Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients Michalina Zagańczyk-Bączek, Michał Bączek, Iwona Gorczyca, Beata Wożakowska-Kapłon, Andrzej Jaroszyński	166
Przypadki kliniczne	Różnorodna manifestacja powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorego z migotaniem przedsionków Many manifestation of the thromboembolic complications in a patient with atrial fibrillation Anna Czyżyk, Maciej Pióro, Iwona Gorczyca, Beata Wożakowska-Kapłon	175

<i>Terapia chorób układu krążenia</i>	Starszy pacjent z uporczywymi omdleniami — trzy oblicza problemu Elderly patient with refractory syncope — three faces of the problem Jan W. Pęksa, Marek Klocek, Tomasz Sondej, Marek Rajzer	179
<i>EKG w praktyce</i>	O załamkach P w zapisach EKG ze stymulacją serca — część pierwsza P waves in ECG with pacing: part one Rafał Baranowski	188

Witaminy z grupy B w prewencji niedokrwiennych udarów mózgu u chorych z nadciśnieniem tętniczym

Group B vitamins in the prevention of ischemic strokes in patients with hypertension

Teresa Maria Kosicka¹, Jerzy Głuszek²

¹Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Kaliszu

STRESZCZENIE

Udar mózgu pozostaje jedną z najczęstszych przyczyn zgonów, szczególnie wśród osób w starszym wieku z nadciśnieniem tętniczym. Obok znanych czynników ryzyka wiodących do udaru mózgu ostatnio coraz większą uwagę zwraca się na zwiększone stężenie homocysteiny w surowicy krwi. W wielu pracach wykazano, że chorzy, którzy przebyli udar mózgu, charakteryzują się wyższym stężeniem homocysteiny w surowicy krwi niż osoby w tym samym wieku i z porównywalnym ciśnieniem tętniczym i z prawidłowym stężeniem tego związku w surowicy krwi. Od dawna wiadomo, że podawanie kwasu foliowego i innych witamin z grupy B istotnie zmniejsza stężenie homocysteiny w surowicy krwi. W pierwszych dużych randomizowanych badaniach (np. NORVIT) nie wykazano, aby zwiększona podaż witamin B ograniczała ryzyko zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych. Późniejsze badania wskazują jednak, że suplementacja tych witamin obniża liczbę udarów mózgu, nie zmienia natomiast ryzyka choroby niedokrwiennej serca. W licznych metaanalizach jednoznacznie wskazano, że doustne podawanie kwasu foliowego o co najmniej 10–20% zmniejsza częstość występowania udarów mózgu u chorych z nadciśnieniem tętniczym, zarówno w prewencji

pierwotnej, jak i wtórnej, szczególnie w krajach, w których gdzie kwas foliowy nie jest obligatoryjnie dodawany do produktów spożywczych. U chorych z nadciśnieniem i podwyższonym stężeniem homocysteiny i nieleczonych kwasem acetylosalicylowym (np. w prewencji pierwotnej) skuteczność suplementacji kwasem foliowym w redukcji liczby udarów jest jeszcze wyższa.

Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (3), 135–141

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, udary mózgu, homocysteina, kwas foliowy

ABSTRACT

Stroke remains one of the most common causes of death, especially for older people with hypertension. In addition to known risk factors leading to stroke, more and more attention is being paid to the increased concentration of homocysteine in blood serum. Several studies show that patients who have had a stroke are characterized by a higher concentration of homocysteine in the blood serum than people of the same age and comparable blood pressure with normal concentration of this compound in the blood serum. It has long been known that the administration of folic acid and other B vitamins significantly reduces serum homocysteine. The first large randomized studies (e.g. NORVIT) did

Adres do korespondencji:

dr n. med. Teresa Maria Kosicka
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
e-mail: tkosicka@poczta.fm

not show that increased B vitamin supply reduced cardiovascular disease. Later studies indicate, however, that supplementation with these vitamins reduces the number of strokes, but does not change the risk of coronary heart disease. A number of meta-analyses clearly indicate that oral administration of folic acid by at least 10–20% reduces the incidence of strokes in patients with hypertension in both primary and secondary prevention, especially in countries where folic

acid is not mandatory in food products. In patients with hypertension and elevated homocysteine levels and not treated with acetylsalicylic acid (e.g. primary prevention), the effectiveness of folic acid supplementation in reducing stroke is even higher.

Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (3), 135–141

Key words: arterial hypertension, strokes, homocysteine, folic acid

Udar mózgu ciągle pozostaje jednym z najczęstszych przyczyn zgonów chorych z nadciśnieniem tętniczym. Między rokiem 1990 a 2010 częstość udarów mózgu w Polsce zmniejszyła się bardzo nieznacznie mimo coraz bardziej skutecznego leczenia nadciśnienia tętniczego. W roku 1990 całkowita liczba udarów w Polsce wynosiła prawie 100 tys., natomiast w roku 2010 — 92,9 tys. [1]. Oczywiście poza nadciśnieniem tętniczym występują bardzo często inne czynniki ryzyka wpływające na częstość występowania niedokrwiennych i krwotocznych udarów mózgu. Należą do nich między innymi zbyt duże spożycie soli kuchennej, niedostateczne spożycie jarzyn i owoców, otyłość, podwyższone stężenie cholesterolu w surowicy krwi, palenie papierosów, niewydolność nerek oraz starzenie się społeczeństwa, a wiadomo, że udary mózgu są znacznie częstsze u osób w podeszłym wieku [2].

Z wielu badań wynika, że czynnikiem ryzyka udaru mózgu jest również podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy krwi. Już w 1969 roku McCully [3] pierwszy postulował, że zwiększone stężenie homocysteiny w surowicy krwi przyspiesza proces miażdżycowy. Przekonują o tym dwie metaanalizy, opublikowane jeszcze w 2002 roku [4, 5] i polskie badanie z 2012 roku [6]. Wzrost stężenia homocysteiny w surowicy krwi w ciągu 7-letniej obserwacji zwiększa ryzyko udaru mózgu o 24%, a zawału serca o 15%. Związek między hiperhomocysteinemią a powikłaniami sercowo-naczyniowymi jest niezależny od innych czynników zakłócających. Homocysteina powstaje z metioniny, która jest donatorem grupy metylowej. Homocysteina z kolei może ulec remetylacji do metioniny albo przekształcić się do cysteiny w procesie zwanym transsulfuracją. Zwiększone stężenie homocysteiny może być wywołane zbyt niską podażą

kwasy foliowej w diecie lub czynnikami genetycznymi (u osób homozygot TT genu *MTHFR* (5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T)). Inne czynniki powodujące wzrost stężenia homocysteiny w surowicy krwi, to palenie papierosów, podeszły wiek chorych, płeć męska, menopauza, zmniejszone przesączanie kłębuszkowe, otyłość, duże spożycie kawy, alkoholu czy brak aktywności fizycznej. Podwyższone stężenie homocysteiny spotyka się również u chorych na cukrzycę, z niedoczynnością tarczycy, z łuszczycą oraz z chorobami nowotworowymi [7]. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi jest zwiększane również przez fenofibrat, diuretyki, metotreksat, teofilinę i cyklosporynę. Udar mózgu występuje częściej u chorych z nadciśnieniem tętniczym i hiperhomocysteinemią niż u chorych z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym stężeniem homocysteiny [7]. Kliniczne znaczenie może mieć wzrost homocysteiny powyżej wartości 15 $\mu\text{mol/l}$.

Trzy kraje, aby zapobiec niedoborowi kwasu foliowego — jednej z najczęstszych przyczyn hiperhomocysteinemii, od 1998 roku dodają ten związek do mąki, co spowodowało średnio 7-procentowy spadek stężenia homocysteiny w surowicy krwi. Taka suplementacja kwasu foliowego jest prowadzona w Stanach Zjednoczonych, Australii i Nowej Zelandii. W krajach tych zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania udarów mózgu o 15% [7].

W Polsce podaż kwasu foliowego w diecie oceniono w badaniu WOBASZ (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności). Według tego opracowania niedobór kwasu foliowego w diecie stwierdzono u 80–90% uczestników tego badania, niedobór witaminy B6 stwierdzono w diecie 16% mężczyzn i 36% kobiet, natomiast niedobór witaminy B12 w diecie dotyczył od

32% do 51% badanych [8]. Jednocześnie stwierdzono, że u osób z niedoborem tych witamin korelują podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy krwi oraz zwiększona śmiertelność [6]. Ostatnio ukazała się praca kanadyjska, w której oceniano stężenie poszczególnych witamin w surowicy krwi u osób, które przebyły udar mózgu lub przejściowe niedokrwienie tego narządu. W badaniu tym wykazano niedobór witaminy B12 u 10% pacjentów, natomiast wśród osób powyżej 80. roku życia niedobór ten dotyczył 18% osób. Podwyższone stężenie homocysteiny wykazano u 19,1% pacjentów, a u osób powyżej 80. roku życia — u 35% badanych [9]. Występowanie polimorfizmu TT genu *MTHFR* w Polsce związanego z wysokim stężeniem homocysteiny w surowicy krwi stwierdzono u 29% mężczyzn i 16% kobiet [10]. Już stężenie homocysteiny we krwi przekraczające $10,5 \mu\text{mol/l}$ według Waśkiewicza i wsp. [6] wiąże się w naszym kraju z istotnym wzrostem śmiertelności. Podanie witamin z grupy B istotnie obniża stężenie homocysteiny w surowicy krwi. Jak wynika z metaanalizy opublikowanej już 20 lat temu, dodatek kwasu foliowego w ilości od 0,5 mg do 5 mg/dobę obniża stężenie homocysteiny o 25% [11].

Minimalna dawka kwasu foliowego obniżająca stężenie homocysteiny w surowicy krwi wynosi 0,5 mg, z kolei dawka większa niż 5 mg tego kwasu nie obniża już bardziej wartości homocysteiny w surowicy krwi. Witamina B12 w dawce od 0,02 mg do 1 mg/dobę dodana do kwasu foliowego obniża jeszcze bardziej stężenie homocysteiny we krwi — o dalsze 7%. Witamina B6 i betaina wywierają słabszy efekt obniżający stężenie homocysteiny w surowicy krwi. Kwas foliowy silniej redukuje stężenie homocysteiny u osób z niskim stężeniem folianów w surowicy krwi oraz z wysokim stężeniem homocysteiny [11].

W związku z korzystnym wpływem kwasu foliowego na stężenie homocysteiny już na początku obecnego stulecia rozpoczęto badania nad ewentualnym ograniczeniem występowania schorzeń układu sercowo-naczyniowego po podaniu kwasu foliowego. Wyniki pierwszych dużych randomizowanych badań były rozczarowujące. W 2006 roku ogłoszono wyniki badania NORVIT (*The Norwegian Vitamin Trial*), którym objęto 3 tys. osób po przebytej chorobie niedokrwiennej serca lub ze zwężeniem zastawki aortalnej. W grupie leczonej podawano kwas foliowy w dawce 0,8 mg/dobę oraz witaminę B12 w dawce 0,4 mg/dobę. Punktem końcowym badania był zgon z dowolnej przyczyny, zawał serca niezakończony zgonem, nagła hospitalizacja spowodowana niestabilnym niedokrwieniem serca, udar mózgu oraz

zator tętnicy płucnej niezakończony zgonem. Po roku takiego leczenia stężenie homocysteiny w surowicy krwi obniżyło się średnio o 30%. Po 38 miesiącach tej terapii u chorych, którzy otrzymywali witaminę B12 oraz kwas foliowy, punkt końcowy badania wystąpił u 14,2% chorych w stosunku do 13,1% w grupie kontrolnej nieotrzymującej żadnego leku W związku z powyższym badanie to przerwano [12].

W kolejnym badaniu VITAPOS (*VITamins TO Prevent Stroke*) wzięło udział 8 tys. chorych po przebytych udarze lub przejściowym niedokrwieniu mózgu. Połowa tych chorych otrzymywała witaminę B12 w dawce 0,5 mg/dobę i 2 mg kwasu foliowego/dobę, a druga połowa stanowiła grupę kontrolną nieprzyjmującą tych leków. Mediana badania trwała ponad 3 lata. Złożony punkt końcowy badania określono jako: udar mózgu, zawał serca lub zgon z przyczyn naczyniowych. Po zakończeniu badania okazało się, że punkt końcowy osiągnęło 15% leczonych witaminami B i 17% chorych z grupy kontrolnej. Różnica wyników między badanymi grupami zbliżyła się do istotności statystycznej, lecz jej nie osiągnęła. Autorzy badania stwierdzili, że podawanie kwasu foliowego i innych witamin z grupy B nie jest celowe wobec braku istotnej poprawy ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [13]. Kolejna analiza tego badania, przeprowadzona między innymi przez Hankeya [7], ujawniła, że u chorych z prawidłową czynnością nerek terapia witaminami z grupy B spowodowała zmniejszenie występowania powikłań sercowo-naczyniowych (ryzyko względne [RR, *relative risk*] = 0,82; $p = 0,03$), natomiast u chorych z niewydolnością nerek dodatek witaminy B12 zniweczył korzystne działanie kwasu foliowego. Za słuszością takiej interpretacji przemawiają wyniki badania o akronimie DIVINE, w którym podawano między innymi witaminę B12 w dawce 1000 $\mu\text{g/dobę}$ chorym z nefropatią cukrzycową i niewydolnością nerek. Terapia taka spowodowała przyspieszenie niewydolności nerek i 2-krotnie większą liczbę powikłań sercowo-naczyniowych niż u chorych z niewydolnością nerek niepoddanych takiej suplementacji [14].

W podgrupie uczestników badania VISP (*Vitamin Intervention for Stroke Prevention*), z której wykluczono chorych z niewydolnością nerek, podawanie witaminy B12 w iniekcjach spowodowało 21-procentową redukcję punktu końcowego złożonego z udaru mózgu, zawału serca oraz zgonu z przyczyn naczyniowych w porównaniu z grupą kontrolną nieotrzymującą witamin z grupy B [15].

Największe ograniczenie występowania udarów mózgu, bo aż o 43% (lecz nie zawałów serca) po terapii witaminami z grupy B uzyskano w badaniu SU.FOL.OM3 (*Supplementation en Folates et Omega-3*). Autorzy przypuszczają, że tak dobre wyniki osiągnięto dlatego, że uczestnicy badania byli względnie młodzi, bez niewydolności nerek, a witaminę B12 podawano w małej dawce 20 µg/dobę [16].

Badanie o akronimie CSPPT (*China Stroke Primary Prevention Trial*), największe badanie dotyczące wpływu kwasu foliowego i witaminy B na występowanie udarów, przeprowadzono w Chinach, obejmując nim 20 tys. chorych z nadciśnieniem tętniczym bez wywiadu dotyczącego udaru mózgu i zawału serca [17]. W tym randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 10 tys. chorych otrzymywało enalapril w dawce 10 mg/dobę, natomiast pozostałe 10 tys. chorych otrzymywało w jednej tabletkce 0,8 mg kwasu foliowego i 10 mg enalaprilu. Po średnio 4,5 roku okazało się, że u 2,7% chorych którzy otrzymywali enalapril z kwasem foliowym, wystąpił niedokrwienny udar mózgu, natomiast wśród leczonych jedynie enalaprilem niedokrwienny udar mózgu wystąpił u 3,4% chorych. Ta 20-procentowa różnica okazała się wysoce znamienna statystycznie. Istotnie zmniejszyła się również częstość krwotocznego udaru mózgu, a także istotnie zmalała ogólna śmiertelność u osób leczonych dodatkowo kwasem foliowym. W tym dużym badaniu wykazano, że do skutecznej prewencji pierwotnej udaru mózgu wystarczy terapia inhibitorem konwertazy angiotensyny i kwasem foliowym bez pozostałych witamin z grupy B [17].

W następnych latach ukazało się kilka szczegółowych analiz dotyczących chorych objętych badaniem CSPPT. Między innymi oceniano, jakie powinno być docelowe ciśnienie tętnicze, przy którym wystąpi najmniejsza liczba udarów mózgu. Analiza badania CSPPT dowiodła, że optymalnym ciśnieniem skurczowym u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez przebytego zawału serca, z prawidłową funkcją nerek i bez cukrzycy jest wartość w zakresie 120–130 mm Hg [18]. Suplementacja kwasem foliowym jest bezpieczna i nie zwiększa ryzyka wystąpienia nowotworu [19].

Kolejna subanaliza obejmowała ocenę zależności między spadkiem stężenia homocysteiny w surowicy krwi a redukcją ryzyka udaru mózgu [20]. W badaniu tym 20-procentowe obniżenie stężenia homocysteiny we krwi powodowało 7-procentową redukcję ryzyka udarów mózgu, natomiast większy spadek stężenia homo-

cysteiny prowadził do proporcjonalnie znaczniejszego obniżenia ryzyka udaru. Efekt ten okazał się niezależny od wieku chorych, obecności polimorfizmu genu *MTHFR* ani wyjściowego stężenia homocysteiny we krwi [20].

W jeszcze innej subanalizie badania CSPPT oceniano, czy dodanie kwasu foliowego spowalnia postęp przewlekłej niewydolności nerek [21]. Punktem końcowym badania było obniżenie współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) o 30% lub więcej albo zmniejszenie go o 50%, jeśli wyjściowe przesączanie kłębuszkowe przekraczało niż 60 ml/min. Punkt końcowy osiągnęło 164 chorych leczonych tylko enalaprilem i 132 chorych leczonych enalaprilem z kwasem foliowym. W badaniu tym uzyskano więc 21-procentowe spowolnienie redukcji przesączania kłębuszkowego (roczny spadek GFR do 1,28% w porównaniu z grupą kontrolną, w której redukcja ta wynosiła 1,42%). Wszystkie powyższe zmiany były istotne statystycznie [21].

Według badania CSPPT małopłytkowość sprzyja wystąpieniu udaru mózgu. W badaniu tym stwierdzono, że udary występowały najrzadziej u tych chorych z nadciśnieniem tętniczym, którzy charakteryzowali się i dużą liczbą płytek w surowicy krwi oraz niskim stężeniem homocysteiny ($< 15 \mu\text{mol/l}$). Natomiast najczęściej udary występowały u chorych, u których stwierdzono małą liczbę płytek oraz wysokie stężenie homocysteiny w surowicy krwi. Leczenie kwasem foliowym w tej ostatniej grupie spowodowało zmniejszenie liczby udarów mózgu o 73% ($p = 0,00$) [22]. U chorych na cukrzycę udary mózgu są istotnie częstsze niż u osób bez cukrzycy. Suplementacja kwasu foliowego u osób z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym zmniejszała ryzyko wystąpienia pierwszego udaru mózgu o 34% w stosunku do chorych na cukrzycę pozbawionych tej suplementacji [23]. Wysokie stężenie cholesterolu w surowicy krwi istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu. Potwierdzono to w badaniu CSPTT, w którym u chorych ze stężeniem cholesterolu w surowicy krwi powyżej 200 mg/dl ryzyko udaru mózgu było istotnie wyższe niż u osób ze stężeniem cholesterolu poniżej tej wartości (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 1,52; $t = 0,001$) [24]. Dodanie do diety kwasu foliowego u osób z wysokim stężeniem cholesterolu obniżało ryzyko udaru mózgu aż o 31%, natomiast dodanie kwasu foliowego u osób z niską wartością cholesterolu miało tylko nieznaczny wpływ na zmniejszenie liczby udarów [24].

Wprowadzenie obowiązkowej suplementacji kwasu foliowego do żywności w Stanach Zjednoczonych i Ka-

nadzie spowodowało w tych krajach znaczny spadek ryzyka udarów mózgu w przeciwieństwie do Wielkiej Brytanii, która takiej suplementacji nie wprowadziła, a liczba udarów mózgu pozostała na niezmiennym poziomie [25].

Początkowe sugestie wskazujące, że podawanie kwasu foliowego może przyspieszyć rozwój raka jelita grubego, nie zostały potwierdzone w dalszych badaniach, a w szczególności w badaniu CSPPT [19]. Natomiast podanie tego leku chorym z niedoborem witaminy B12 może, co prawda, złagodzić niedokrwistość megaloblastyczną, ale jednocześnie może nasilić zmiany mózgowo wywołane brakiem witaminy B12.

W 2017 roku ukazała się metaanaliza Marti-Carvajala i wsp. [26] obejmująca 15 zamieszczonych w *Cochrane Library* randomizowanych prac na temat zapobiegania schorzeniom układu sercowo-naczyniowego za pomocą kwasu foliowego i witamin z grupy B. Według tej metaanalizy, obejmującej ponad 44 tys. uczestników, powyższe leczenie w prewencji pierwotnej spowodowało istotną redukcję liczby udarów mózgu (lecz nie zawałów serca) w stosunku do grupy kontrolnej niepoddanej takiemu leczeniu (RR = 0,90).

W tym samym roku ukazała się metaanaliza Wanga i wsp. [27], która dotyczyła porównania redukcji ryzyka udarów mózgu u chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych nie tylko enalaprilem, lecz także innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze (enalapril, antagoniści wapnia, benazepril) lub leczonych kwasem foliowym i wymienionymi wyżej lekami hipotensyjnymi. Wyniki tej metaanalizy wykazały, że dodanie kwasu foliowego do leków obniżających ciśnienie tętnicze istotnie statystycznie, bo o 12,9%, zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Ten korzystny efekt stwierdzono u tych chorych, którzy otrzymywali kwas foliowy dłużej niż przez 12 tygodni, a stężenie homocysteiny we krwi obniżyło się o co najmniej 25% [27].

Jeszcze większa metaanaliza Li i wsp. objęła 30 randomizowanych badań, tj. 82 tys. chorych [28]. Autorzy tej metaanalizy dowiedli, że podawanie kwasu foliowego istotnie zmniejsza częstość występowania udaru mózgu (RR = 0,90), natomiast nie wpływa na niedokrwinną chorobę serca (RR = 1,04). Z kolei metaanaliza Tiana i wsp. [29] dotyczyła wpływu kwasu foliowego na redukcję liczby udarów mózgu u chorych obciążonych schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. Objęła ona dostępne randomizowane badania prowadzone do października 2016 roku i dotyczyła 65 790 uczest-

ników. Podawanie kwasu foliowego zmniejszyło liczbę udarów mózgu o 10%, a redukcja ta okazała się wysoce znamieną statystycznie ($p = 0,005$). Większe korzyści odnosili chorzy, u których obniżono stężenie homocysteiny o więcej niż 25% (15-proc. redukcja ryzyka udaru; $p = 0,03$), od chorych spożywających mało (< 2 mg) folianów w żywności (redukcja ryzyka udarów 22%; $p = 0,01$) oraz osób w krajach, w których folianów nie dodaje się do pokarmów — redukcja ryzyka udaru o 13% ($p = 0,04$). Metaanaliza ta wskazuje, że uzupełnianie kwasu foliowego w diecie jest skuteczne w odniesieniu do udarów mózgu u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego [29]. Palenie papierosów istotnie sprzyja częstości występowania udarów mózgu. Według badania Zhou i wsp. [30], którzy dokonali analizy *post hoc* badania CSPPT, podanie kwasu foliowego jest najskuteczniejsze w prewencji udaru u chorych niepalących papierosów, natomiast u osób palących w prewencji według tych autorów powinno się stosować większe dawki kwasu foliowego.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że większość ostatnich badań dotyczących redukcji częstości występowania udaru mózgu pod wpływem kwasu foliowego lub witamin z grupy B przeprowadzono w Chinach. Mieszkańcy Chin charakteryzują się istotnie wyższym stężeniem homocysteiny w surowicy krwi niż mieszkańcy krajów zachodnich [31].

Podając kwas foliowy, trzeba koniecznie zwrócić uwagę na interakcje między lekami [32]. Park i wsp. [33] podsumowali wyniki 11 randomizowanych badań wśród chorych nieotrzymujących leków antyagregacyjnych i stwierdzili, że suplementacja witamin z grupy B u tych chorych bardziej zmniejsza ryzyko udaru mózgu. Natomiast równoczesne podawanie kwasu acetylosalicylowego z kwasem foliowym osłabia to korzystne działanie [34, 35].

W przeciwieństwie do licznych i dobrze udokumentowanych badań dotyczących stosowania kwasu foliowego i innych witamin z grupy B w profilaktyce udarów mózgu tylko pojedyncze prace odnoszą się do podawania tych witamin chorym z ostrą fazą udaru. Niemniej według Zhou i wsp. [36] podawanie witaminy B12 zmniejsza liczbę napadów padaczkowych pojawiających się w czasie udaru lub zapobiega wystąpieniu nowych. Markisic i wsp. [37] oceniali korelację między stężeniem homocysteiny w surowicy krwi i stężeniem witaminy B12 a ciężkością stanu chorych po udarze mózgu według skali *National Health Service* (NHS) oraz według

wskaźnika Barthela (BI, *Barthel index*). Autorzy ci dowiedli, że powyższa korelacja w odniesieniu do wszystkich ocenianych parametrów była istotna i wynosiła 0,304 dla homocysteiny i 0,41 dla witaminy B12. Poprawa stanu chorych 3 i 6 miesięcy po udarze mózgu najsilniej korelowała ze stężeniem witaminy B12 [37].

Wyniki licznych prac zebranych w pracy poglądowej Stanhewicz i Kenney [38] wskazują, że podanie kwasu foliowego powoduje istotną poprawę funkcji śródbłonna i zmniejsza stres oksydacyjny. Poprawa funkcji śródbłonna według tych autorów zachodzi za pośrednictwem poprawy biodostępności tlenu azotu [38].

Ze względu na udowodniony niekorzystny wpływ podwyższonego stężenia homocysteiny w surowicy krwi na częstość udarów mózgu należy propagować zwiększone spożycie folianów, a także rozważyć celowość oznaczania homocysteiny u chorych z nadciśnieniem tętniczym. U chorych z wysokim stężeniem homocysteiny w surowicy krwi wskazane jest poszukiwanie znanych możliwych przyczyn tego stanu. Ponieważ w polskim społeczeństwie stężenie folianów na ogół jest niskie, wskazane jest podawanie kwasu foliowego w dawce 0,8 mg raz/dobę. Na naszym rynku farmaceutycznym jest wiele preparatów dostępnych bez recepty (OTC, *over-the-counter*) zawierających zbliżoną dawkę kwasu foliowego. Podanie tego związku w prewencji pierwotnej u chorych z hiperhomocysteinemią może w świetle ostatnich badań i metaanaliz istotnie zmniejszyć ryzyko wystąpienia udaru. U pacjentów, u których już wystąpił udar niedokrwienny o niejasnej przyczynie, także wskazane jest oznaczenie stężenia homocysteiny we krwi jako uzupełnienie dotychczasowych rutynowych badań. W przypadku podwyższonego stężenia homocysteiny u chorych nieotrzymujących kwasu acetylosalicylowego również jest wskazane — w ramach prewencji wtórnej — podawanie małych dawek kwasu foliowego i witaminy B12. Połączenie tych dwóch substancji obniżyłoby stężenie homocysteiny o 25% lub 30% i mogłoby znacznie zredukować ryzyko wystąpienia ponownego udaru. Nie można wykluczyć, że wyniki suplementacji kwasem foliowym w Polsce nie będą tak spektakularne jak w Chinach, gdzie udary mózgu są częstsze niż w Europie (w badaniu CSPPT 20-proc. redukcja ryzyka udarów), jednak tylko 10-procentowe obniżenie ryzyka tego schorzenia przełożyłoby się w Polsce na ograniczenie liczby udarów o prawie 10 tys. rocznie.

PIŚMIENNICTWO

1. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010), GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013; 1(5): e259–e281, doi: [10.1016/S2214-109X\(13\)70089-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70089-5), indexed in Pubmed: [25104492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25104492/).
2. Spence JD. Recent advances in preventing stroke recurrence. *F1000Res*. 2017; 6: 1017, doi: [10.12688/f1000research.11597.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.11597.1), indexed in Pubmed: [28721209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28721209/).
3. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*. 1969; 56: 111–128, indexed in Pubmed: [5792556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5792556/).
4. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002; 325(7374): 1202, doi: [10.1136/bmj.325.7374.1202](https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1202), indexed in Pubmed: [12446535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12446535/).
5. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002; 288(16): 2015–2022, doi: [10.1001/jama.288.16.2015](https://doi.org/10.1001/jama.288.16.2015), indexed in Pubmed: [12387654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12387654/).
6. Waśkiewicz A, Sygnowska E, Broda G. Homocysteine concentration and the risk of death in the adult ish population. *Kardiol Pol*. 2012; 70(9): 897–902.
7. Hankey GJ. B vitamins for stroke prevention. *Stroke Vasc Neurol*. 2018; 3(2): 51–58, doi: [10.1136/svn-2018-000156](https://doi.org/10.1136/svn-2018-000156), indexed in Pubmed: [30022794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30022794/).
8. Waśkiewicz A, Sygnowska E, Broda G. Dietary intake of vitamins B6, B12 and folate in relations to homocysteine serum concentration in the adult ish population — WOBASZ Project. *Kardiol Pol*. 2010; 68(3): 275–282.
9. Ahmed S, Bogiatzi C, Hackam DG, et al. Vitamin B deficiency and hyperhomocysteinemia in outpatients with stroke or transient ischaemic attack: a cohort study at an academic medical centre. *BMJ Open*. 2019; 9(1): e026564, doi: [10.1136/bmjopen-2018-026564](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026564), indexed in Pubmed: [30670531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30670531/).
10. Waśkiewicz A, Piotrowski W, Broda G, et al. Impact of MTHFR C677T gene polymorphism and vitamins intake on homocysteine concentration in the ish adult population. *Kardiol Pol*. 2011; 69(12): 1259–1264.
11. Clarke R. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 1998; 316(7135): 894–898, indexed in Pubmed: [9569395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9569395/).
12. Bønaa KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 354(15): 1578–1588, doi: [10.1056/NEJMoa055227](https://doi.org/10.1056/NEJMoa055227), indexed in Pubmed: [16531614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16531614/).
13. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9(9): 855–865, doi: [10.1016/s1474-4422\(10\)70187-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70187-3).
14. House AA, Eliasziw M, Cattran DC, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303(16): 1603–1609, doi: [10.1001/jama.2010.490](https://doi.org/10.1001/jama.2010.490), indexed in Pubmed: [20424250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20424250/).
15. Spence JD, Bang H, Chambliss LE, et al. Vitamin intervention for stroke prevention trial: an efficacy analysis. *Stroke*. 2005; 36(11): 2404–2409, doi: [10.1161/01.STR.0000185929.38534.f3](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000185929.38534.f3), indexed in Pubmed: [16239629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16239629/).
16. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, et al. SU.FOL.OM3 Collaborative Group. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on

- cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010; 341: c6273, doi: [10.1136/bmj.c6273](https://doi.org/10.1136/bmj.c6273), indexed in Pubmed: [21115589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21115589/).
17. Huo Y, Li J, Qin X, et al. CSPPT Investigators. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313(13): 1325–1335, doi: [10.1001/jama.2015.2274](https://doi.org/10.1001/jama.2015.2274), indexed in Pubmed: [25771069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771069/).
 18. Fan F, Yuan Z, Qin X, et al. Optimal systolic blood pressure levels for primary prevention of stroke in general hypertensive adults. *Hypertension*. 2017; 69(4): 697–704, doi: [10.1161/hypertensionaha.116.08499](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08499).
 19. Qin X, Shen L, Zhang R, et al. Effect of folic acid supplementation on cancer risk among adults with hypertension in China: A randomized clinical trial. *Int J Cancer*. 2017; 141(4): 837–847, doi: [10.1002/ijc.30094](https://doi.org/10.1002/ijc.30094), indexed in Pubmed: [26991917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26991917/).
 20. Huang X, Li Y, Li P, et al. Association between percent decline in serum total homocysteine and risk of first stroke. *Neurology*. 2017; 89(20): 2101–2107, doi: [10.1212/WNL.0000000000004648](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004648), indexed in Pubmed: [29030456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29030456/).
 21. Xu X, Qin X, Li Y, et al. investigators of the Renal Substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT). Efficacy of folic acid therapy on the progression of chronic kidney disease: the renal substudy of the china stroke primary prevention trial. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(10): 1443–1450, doi: [10.1001/jamainternmed.2016.4687](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.4687), indexed in Pubmed: [27548766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27548766/).
 22. Spence JD, Hachinski V. B vitamins for stroke prevention: interaction of low platelet count and high plasma total homocysteine. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(19): 2147–2148, doi: [10.1016/j.jacc.2018.03.024](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.024), indexed in Pubmed: [29747835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29747835/).
 23. Xu RB, Kong X, Xu BP, et al. Longitudinal association between fasting blood glucose concentrations and first stroke in hypertensive adults in China: effect of folic acid intervention. *Am J Clin Nutr*. 2017; 105(3): 564–570, doi: [10.3945/ajcn.116.145656](https://doi.org/10.3945/ajcn.116.145656), indexed in Pubmed: [28122783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28122783/).
 24. Qin X, Li J, Spence JD, et al. Folic acid therapy reduces the first stroke risk associated with hypercholesterolemia among hypertensive patients. *Stroke*. 2016; 47(11): 2805–2812, doi: [10.1161/STROKE-AHA.116.014578](https://doi.org/10.1161/STROKE-AHA.116.014578), indexed in Pubmed: [27729579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27729579/).
 25. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation*. 2006; 113(10): 1335–1343, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.570846](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.570846), indexed in Pubmed: [16534029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16534029/).
 26. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1: CD006612, doi: [10.1002/14651858.CD006612.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006612.pub4), indexed in Pubmed: [25590290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25590290/).
 27. Wang WW, Wang XS, Zhang ZR, et al. A meta-analysis of folic acid in combination with anti-hypertension drugs in patients with hypertension and hyperhomocysteinemia. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 585, doi: [10.3389/fphar.2017.00585](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00585), indexed in Pubmed: [28912716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28912716/).
 28. Li Y, Huang T, Zheng Y, et al. Folic acid supplementation and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(8), doi: [10.1161/JAHA.116.003768](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003768), indexed in Pubmed: [27528407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528407/).
 29. Tian T, Yang KQ, Cui JG, et al. Folic acid supplementation for stroke prevention in patients with cardiovascular disease. *Am J Med Sci*. 2017; 354(4): 379–387, doi: [10.1016/j.amjms.2017.05.020](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.05.020), indexed in Pubmed: [29078842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29078842/).
 30. Zhou Z, Li J, Yu Y, et al. Effect of smoking and folate levels on the efficacy of folic acid therapy in prevention of stroke in hypertensive men. *Stroke*. 2018; 49(1): 114–120, doi: [10.1161/STROKEAHA.117.018273](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018273), indexed in Pubmed: [29273594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273594/).
 31. Yang B, Fan S, Zhi X, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in China: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2014; 7(1): 74–90, doi: [10.3390/nu7010074](https://doi.org/10.3390/nu7010074), indexed in Pubmed: [25551247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25551247/).
 32. Arshi B, Ovbiagele B, Markovic D, et al. Differential effect of B-vitamin therapy by antiplatelet use on risk of recurrent vascular events after stroke. *Stroke*. 2015; 46(3): 870–873, doi: [10.1161/STROKE-AHA.114.006927](https://doi.org/10.1161/STROKE-AHA.114.006927), indexed in Pubmed: [25649801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25649801/).
 33. Park JH, Saposnik G, Ovbiagele B, et al. Effect of B-vitamins on stroke risk among individuals with vascular disease who are not on antiplatelets: A meta-analysis. *Int J Stroke*. 2016; 11(2): 206–211, doi: [10.1177/1747493015616512](https://doi.org/10.1177/1747493015616512), indexed in Pubmed: [26783312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26783312/).
 34. Wald DS, Morris JK, Wald NJ. Reconciling the evidence on serum homocysteine and ischaemic heart disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2011; 6(2): e16473, doi: [10.1371/journal.pone.0016473](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016473), indexed in Pubmed: [21311765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21311765/).
 35. Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 Investigators. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke*. 2009; 40(4): 1365–1372, doi: [10.1161/STROKE-AHA.108.529503](https://doi.org/10.1161/STROKE-AHA.108.529503), indexed in Pubmed: [19228852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19228852/).
 36. Zhou H, Wang N, Xu L, et al. Clinical study on anti-epileptic drug with B vitamins for the treatment of epilepsy after stroke. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21(14): 3327–3331, indexed in Pubmed: [28770947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770947/).
 37. Markisic M, Pavlovic AM, Pavlović DM. The impact of homocysteine, vitamin b12, and vitamin d levels on functional outcome after first-ever ischaemic stroke. *Biomed Res Int*. 2017(2017): 5489057, doi: [10.1155/2017/5489057](https://doi.org/10.1155/2017/5489057).
 38. Stanhewicz AE, Kenney WL. Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. *Nutr Rev*. 2017; 75(1): 61–70, doi: [10.1093/nutrit/nuw053](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw053), indexed in Pubmed: [27974600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27974600/).

Stymulacja serca w leczeniu nadciśnienia tętniczego — programowalna kontrola nadciśnienia tętniczego

Heart pacing in hypertension — PHC therapy (programmable hypertension control)

Małgorzata Mierzejewska, Diana Paskudzka, Agnieszka Kołodzińska, Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze niezmiennie pozostaje jednym z największych problemów zdrowotnych na świecie — cierpi na nie ponad 26% populacji, w tym 71% pacjentów z wszczepionymi stymulatorami serca. W niniejszym artykule przedstawiono możliwości leczenia nadciśnienia tętniczego z wykorzystaniem stymulatora Moderato™, odnosząc się do skuteczności, bezpieczeństwa i względnie długoterminowych efektów tej terapii na podstawie wcześniejszych badań. Obniżenie średniego ciśnienia skurczowego mierzonego w gabinecie lekarskim o 23,8 mm Hg oraz obniżenie ciśnienia podczas pomiaru 24-godzinnego średnio o 14,2 mm Hg oznacza osiągnięcie wyznaczonych punktów końcowych. Wyniki te sugerują skuteczność terapii, niemniej należy podjąć dalsze badania w celu pogłębienia analizy i ustalenia zaleceń dla pacjentów ze stymulatorami z funkcją programowalnej kontroli nadciśnienia tętniczego.

Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (3), 142–146

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, stymulator serca, moderato, programowalna kontrola ciśnienia tętniczego

ABSTRACT

Hypertension remains one of the most prominent health problems in the world, as it affects over 26% of the population, including 71% of patients with implanted pacemakers. This article presents an option for treating arterial hypertension with the Moderato pacemaker, covering the effectiveness, safety and relatively long-term effects of this therapy based on previous studies. The reduction of mean systolic pressure measured in the doctor's office by 23.8 mm Hg and the reduction of pressure during the 24-hour ambulatory monitoring by an average of 14.2 mm Hg indicates reaching the determined endpoints. As these results suggest the effectiveness of therapy, further analysis and establishing the recommendations for patients with pacemakers with programmable hypertension control is needed.

Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (3), 142–146

Key words: hypertension, pacemaker, moderato, programmable hypertension control

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: marcin.grabowski@wum.edu.pl

WPROWADZENIE

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z największych globalnych problemów zdrowotnych — według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) cierpi na nie około 972 mln ludzi na świecie, a ponad 40% pacjentów nadal boryka się z nadciśnieniem mimo złożonej farmakoterapii. Jedną z istotnych przyczyn nieskutecznej terapii jest niestosowanie się chorych do zaleceń [1].

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego znacząco się zwiększa z wiekiem — od 7,3% w przedziale wiekowym 18–39 lat do aż 65% u osób powyżej 65. roku życia. Ponadto około połowa pacjentów z niewłaściwie kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym cierpi na izolowane nadciśnienie skurczowe, które zwiększa ryzyko innych istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca czy udar mózgu.

U 71% pacjentów z wszczepionymi stymulatorami serca rozpoznawane jest równocześnie nadciśnienie tętnicze, a u 55% z nich ciśnienie tętnicze nie jest utrzymywane w zakresie wartości docelowych. W oparciu o znane metody implantacji w terapii PHC (ang. *programmable hypertension control*; **programowalna kontrola nadciśnienia tętniczego**) wykorzystuje się stymulator serca do obniżenia ciśnienia tętniczego, co jest nowatorskim rozwiązaniem. Efekt terapii osiąga się natychmiast po wdrożeniu algorytmu, natomiast algorytm jest dobierany indywidualnie do konkretnego pacjenta [2]. Podstawą niniejszej pracy są wyniki badania Moderato; przedstawiono w niej możliwości leczenia oraz długoterminowe efekty terapii PHC [3].

KONCEPCJA

Celem terapii, w wyniku zmiany sekwencji odstępu przedsionkowo-

-komorowego (AV, *atrioventricular*), jest modulowanie odruchu z baroreceptorów, co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego. Skrócenie czasu opóźnienia AV wiąże się ze skróceniem czasu napełniania komór, w którym następuje wtłoczenie krwi z przedsionków do komór przed ich skurczem. W rezultacie, ciśnienie tętnicze zostaje obniżone, co następnie powoduje aktywację baroreceptorów, a ich blokada przez stymulator utrzymuje ciśnienie na stałym, niższym poziomie bez reakcji ze strony układu współczulnego. Skutkuje to także utrzymaniem tętna, całkowitego oporu naczyniowego i kurczliwości mięśnia sercowego na niezmiennym poziomie.

Algorytm PHC, przesyłając impulsy, powoduje natychmiastowe obniżenie ciśnienia tętniczego i tym samym naśladuje działanie różnych klas leków poprzez jednoczesne zmniejszenie obciążenia wstępnego i oporu naczyniowego. Izolowane zmniejszenie obciążenia wstępnego spowodowałoby obniżenie ciśnienia bez wpływu na opór naczyniowy, z kolei zmniejszenie tego oporu nie spowodowałoby oczekiwanego obniżenia ciśnienia. W przypadku terapii

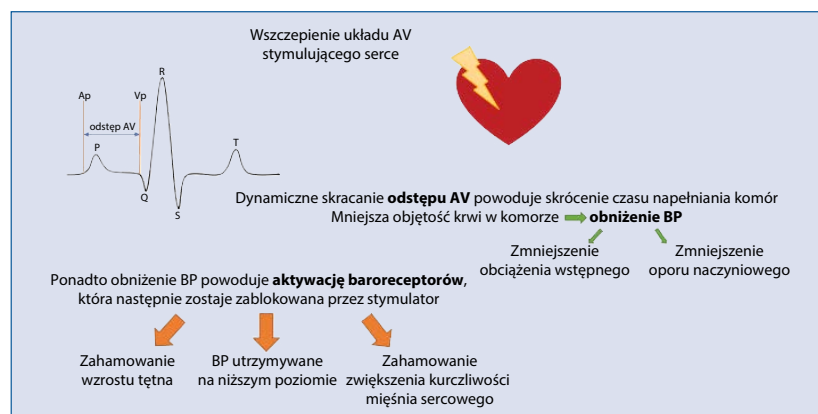
PHC efekty te są osiągnięte równocześnie [3].

BADANIE PRZEDKLINICZNE

W badaniu przedklinicznym przeprowadzonym na psach poddawanych leczeniu (n = 4) w 24-godzinnych pomiarach ambulatoryjnych ciśnienia tętniczego zarejestrowano wystąpienie niższych wartości ciśnienia w trakcie używania PHC. Średnie obniżenie ciśnienia wyniosło $32,5 \pm 12,7$ mm Hg w ciągu miesiąca, w którym je mierzono. O właściwej modulacji punktu nastawczego (ang. *set-point*) odruchu z baroreceptorów świadczył także wolniejszy powrót ciśnienia tętniczego do wartości wyjściowej [4].

BADANIE KLINICZNE

Do otwartego badania Moderato-HTN włączono pacjentów ze wskazaniami do implantacji lub wymiany stałego dwujamowego stymulatora serca bez potrzeby usunięcia elektrody [3]. Głównymi wskazaniami do wszczepienia stymulatora były zespół chorej zatoki oraz blok AV II i III stopnia. Podstawowe kryteria włączenia obejmowały przyjmowanie co najmniej dwóch dobrze tolerowanych



Rycina 1. Przedstawienie koncepcji działania stymulatora Moderato™ — od wszczepienia układu stymulującego, poprzez dokładny mechanizm działania, po efekt końcowy w postaci obniżonego ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*); AV (*atrioventricular*) — przedsionkowo-komorowy

leków w ramach terapii nadciśnienia tętniczego oraz występowanie zmierzonego w gabinecie średniego ciśnienia skurczowego o wartości co najmniej 150 mm Hg w czasie ostatnich 2 miesięcy, stwierdzonego na podstawie powtarzanych pomiarów. Do kryteriów wyłączenia należały: utrwalone migotanie przedsionków lub istotny klinicznie epizod napaadowego migotania lub trzepotania przedsionków, frakcja wyrzutowa lewej komory (LEVT, *left ventricular ejection fraction*) poniżej 50%, objawy niewydolności serca w II lub wyższej klasie według *New York Heart Association* (NYHA), znana wtórna przyczyna nadciśnienia tętniczego, kardiomiopatia przerostowa lub restrykcyjna albo grubość przegrody wynosząca co najmniej 15 mm, dializoterapia lub współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) poniżej 30 ml/min/1,73 m², przebyte zdarzenia o podłożu neuro-

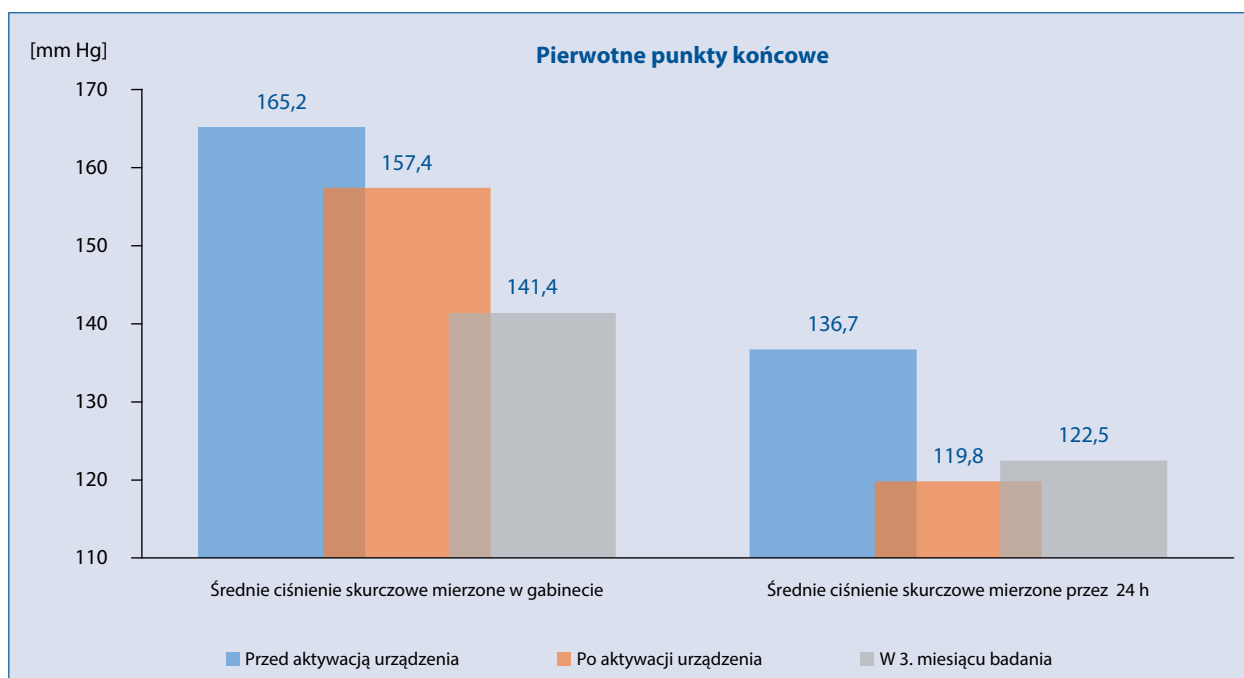
logicznym, takie jak udar mózgu czy przemijające niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, stwierdzone schorzenia tętnic szyjnych oraz wszczęcie urządzenia stymulującego innego niż rozrusznik serca [3].

Świadomą zgodę na udział w badaniu podpisało 57 pacjentów, przy czym 22 z nich nie spełniło opisanych wyżej kryteriów. Ostatecznie urządzenie Moderato™ wszczęto 35 pacjentom. Jeden z pacjentów zmarł przed 4. tygodniem badania z powodu niewydolności oddechowej, co uznano za niezwiązane z badaniem. Siedmiu z 35 pacjentów nie spełniło kryterium dotyczącego wartości ciśnienia tętniczego w 4. tygodniu badania (ciśnienie skurczowe > 140 mm Hg), jednakże przez pozostały okres badania pozostawali pod obserwacją. Poza wartościami ciśnienia tętniczego nie było istotnych różnic między pacjentami [3]. Jako że pozostałe 27 osób spełniło kryteria, uwzględniono je

w analizie skuteczności. W tej grupie przeprowadzono badanie kontrolne po 4 miesiącach od rozpoczęcia badania, które wyznaczało główny punkt końcowy, czyli obniżenie średniego ciśnienia skurczowego mierzonego w gabinecie lekarskim oraz obniżenie tego ciśnienia podczas 24-godzinnego pomiaru. Ostatecznie wszyscy uczestnicy ukończyli 24-miesięczny okres obserwacji [3]. Dodatkowym punktem końcowym był wynik analizy „chęci do leczenia się” wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania [3].

WYNIKI

Skurczowe ciśnienie tętnicze mierzone w gabinecie uległo znaczącemu obniżeniu o 23,8 mm Hg w stosunku do wartości wyjściowej i pozostało niskie po 3 miesiącach leczenia. Ciśnienie tętnicze w pomiarze 24-godzinnym również uległo zmniejszeniu — o 14,2 mm Hg — bezpośrednio



Rycina 2. Przedstawienie wyników badania pod względem osiągnięcia pierwotnych punktów końcowych, biorąc pod uwagę wartości średniego ciśnienia skurczowego tętniczego mierzonego w gabinecie oraz wartości średniego skurczowego ciśnienia tętniczego uzyskanego w pomiarze 24-godzinnym (na podstawie [3])

po aktywacji urządzenia i pozostało niskie po 3 miesiącach leczenia [3].

Ponadto w badaniu zaobserwowano, że obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego utrzymywało się przez dłuższy czas, a terapia PHC przesuwca cały 24-godzinny ambulatoryjny rozkład skurczowego ciśnienia tętniczego w kierunku niższych wartości [3].

POWIKŁANIA TERAPII PHC

W okresie pozabiegowym zaobserwowano występowanie krwiaków opłucnowych i odmy opłucnowej. W 24-godzinny monitorowaniu elektrokardiograficznym metodą Holtera nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania arytmii [3]. Zaobserwowano także, że spowolnienie tętna oraz zmniejszenie objętości późnoskurczowej i późnorozkurczowej serca są zjawiskami towarzyszącym terapii PHC ze względu na skrócenie czasu napełniania komór i modulację odruchu z baroreceptorów, jednakże nie wpływały one w sposób istotny na ogólną pracę serca oraz LVEF [5].

DALSZE BADANIA

W związku z nowatorskim charakterem terapii nadciśnienia tętniczego oczekiwane są dalsze badania w tym kierunku — pojawiło się między innymi perspektywne, wieloośrodkowe i podwójnie zaślepienie randomizowane badanie kliniczne BackBeat 1.1, którego celem była dalsza ocena bezpieczeństwa i dostarczenie kolejnych dowodów na skuteczność urządzenia Moderato™. Porównywano zatem zmiany skurczowego ciśnienia tętniczego u pacjentów poddanych CNT (ang. *cardiac neuromodulation therapy*), czyli właśnie terapii neuromodulacyjnej serca z użyciem stymulatora, do zmiany skurczowego ciśnienia

tętniczego u pacjentów poddanych stałej farmakoterapii składającej się z co najmniej jednego leku hipotensyjnego [6].

Do badania Moderato II [6] włączono 47 pacjentów ze wskazaniami do implantacji lub wymiany stałego dwujamowego stymulatora serca, z utrzymującym się przez przynajmniej miesiąc oraz niewłaściwie kontrolowanym za pomocą co najmniej jednego leku nadciśnieniem tętniczym bez przeciwskażeń do kontynuowania tego leczenia przez 7 miesięcy. Podstawowe kryteria włączenia obejmowały również wynik ambulatoryjnego pomiaru skurczowego ciśnienia tętniczego wynoszący co najmniej 130 mm Hg oraz wynik pomiaru w gabinecie wynoszący co najmniej 140 mm Hg, a także konieczność zamieszkiwania w pobliżu ośrodka prowadzącego badanie ze względu na wymagane częste wizyty kontrolne. Kryteriami wykluczającymi były kryteria wymienione w poprzednio opisanym badaniu oraz średnie ambulatoryjne ciśnienie tętnicze powyżej 195 mm Hg, stwierdzona dysfunkcja układu współczulnego, przebyty i istotny klinicznie epizod nieleczonego częstoskurczu komorowego, możliwość zajęcia w ciążę podczas badania oraz przede wszystkim brak świadomej zgody na udział w badaniu [6].

Wyniki powyższego badania były obiecujące; osiągnięto pierwotne punkty końcowe pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii — u pacjentów poddanych CNT wykazano zmniejszenie ciśnienia skurczowego o 11,1 mm Hg ($p < 0,001$) w średnim 24-godzinny pomiarze ambulatoryjnym skurczowego ciśnienia tętniczego po 6-miesięcznym okresie obserwacji, zaś w przypad-

ku grupy kontrolnej obniżenie tego ciśnienia wyniosło 8,1 mm Hg ($p = 0,01$). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pod względem występowania poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych [6].

PODSUMOWANIE

Terapia PHC z zastosowaniem stymulatora serca jako alternatywy w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego daje nadzieję na skuteczne rozwiązanie. Ze względu na dotychczasową niewielką liczbę badań pozostaje pytanie o możliwe działania niepożądane powyższej terapii.

Z każdym zabiegiem implantacji mogą się wiązać powikłania pozabiegowe, takie jak krwiak łoży stymulatora, odma opłucnowa, krwiak opłucnej czy gromadzący się płyn w osierdziu. Stymulacja prawej komory może prowadzić do niewydolności serca, niedomykalności trójdzielnej, poszerzenia prawego przedsionka i migotania przedsionków.

Z pewnością terapia PHC to dobra alternatywa dla osób z już wszczepionymi stymulatorami i chorujących na nadciśnienie tętnicze, a zwłaszcza dla tych, którzy wymagają wymiany urządzenia. Możliwość dostosowania terapii indywidualnie do pacjenta jest kolejnym z jej pozytywnych aspektów, jednakże do czasu ustalenia ostatecznych argumentów „za” i „przeciw” konieczne są dalsze badania, chociażby na wzór badania Moderato II, obejmujące coraz większe grupy pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Gascón JJ, Sánchez-Ortuño M, Llor B, et al. Treatment Compliance in Hypertension Study Group. Why hypertensive patients do not comply with the treatment: results from a qualitative study. *Fam Pract.* 2004; 21(2): 125–130. doi: 10.1093/fampra/cmh202, indexed in Pubmed: 15020377.

2. Kuck K-H, Hindricks G, Padeletti L, Raitikainen P, Arnar DO. The EHRA White Book 2015. The Current Status of Cardiac Electrophysiology in ESC Member Countries. https://www.sks.sk/system/files/register/ehra_whitebook_2015.pdf (April 17, 2020).
3. Neuzil P, Merkely B, Erglis A, et al. BackBeat Study Investigators. Pacemaker-mediated programmable hypertension control therapy. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(12), doi: [10.1161/JAHA.117.006974](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006974), indexed in Pubmed: [29275370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275370/).
4. Delivery of BackBeat CNT™ significantly reduced 24-hour systolic and diastolic blood pressures in a canine model. <https://www.orchestrabiomed.com/technology/backbeat-cnt/preclinical/> (April 17, 2020).
5. Do DH, Shivkumar K. Programmable hypertension control: another possible indication for implanted pacemakers. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(12), doi: [10.1161/JAHA.117.008053](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008053), indexed in Pubmed: [29275376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275376/).
6. Clinical evaluation of safety and effectiveness of the BackBeat Medical Moderato System in patients with hypertension: a double-blind randomized trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02837445> (April 17, 2020).

Witamina D a nadciśnienie tętnicze

Vitamin D and arterial hypertension

Stanisław Surma, Andrzej Więcek, Marcin Adamczak

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Witamina D jest aktywną biologicznie substancją rozpuszczalną w tłuszczach, należąca do hormonów steroidowych i będąca czynnikiem transkrypcyjnym genów licznych białek docelowych. Wyniki badań obserwacyjnych sugerują związek między stężeniem witaminy D w osoczu oraz intensywnością nasłonecznienia a ryzykiem zachorowania na nadciśnienie tętnicze. Biorąc pod uwagę powyższe obserwacje, postawiono hipotezę, że witamina D charakteryzuje się właściwościami przeciwnadciśnieniowymi. W doświadczeniach na zwierzętach wykazano, że witamina D zmniejsza aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz poprawia właściwości rozkurczające naczyń krwionośnych. Wyniki badań klinicznych nie potwierdziły jednak tych obserwacji. Ponadto w interwencyjnych badaniach klinicznych nie wykazano, aby witamina D obniżała ciśnienie tętnicze (BP). Przebadano również wpływ ekspozycji na światło słoneczne o różnej długości fali na BP i stwierdzono, że pod wpływem promieniowania ultrafioletowego A dochodzi do uwalniania zapasów tlenu azotu ze skóry, co pozwala wyjaśnić występowanie niższego BP w regionach o większym nasłonecznieniu. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie związków między witaminą D a nadciśnieniem tętniczym.

Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (3), 147–155

Słowa kluczowe: witamina D, nadciśnienie tętnicze, otyłość, promieniowanie słoneczne

ABSTRACT

Vitamin D is biologically active fat-soluble chemical substance belonging to the steroid hormones, which is transcription factor of the genes of numerous target proteins. The results observational studies suggest a relationships between the concentration of vitamin D in plasma and the risk of arterial hypertension, as well as, a relationship between the intensity of insolation and the risk of arterial hypertension. Based on results of the above mentioned studies, it was hypothesized that vitamin D shows antihypertensive properties. Animal experiments have shown that vitamin D reduces the renin–angiotensin–aldosterone system activity and improves vasorelaxation of blood vessels. Clinical studies however did not confirm these results. Moreover in interventional clinical trials, it was found that vitamin D did not reduce blood pressure (BP). The influence of exposures at different sunshine wave lengths on BP was examined and it was found that under the influence of ultrafiolet A radiation, nitric oxide stores are released from skin cells, which explains the occurrence of lower BP in regions with higher insolation. The aim of this work is to present the relationship between vitamin D and arterial hypertension.

Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (3), 147–155

Key words: vitamin D, arterial hypertension, obesity, solar radiation

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Marcin Adamczak
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Francuska 20–24, 40–027 Katowice
tel. +48 32 255 26 95
e-mail: madamczak1@op.pl

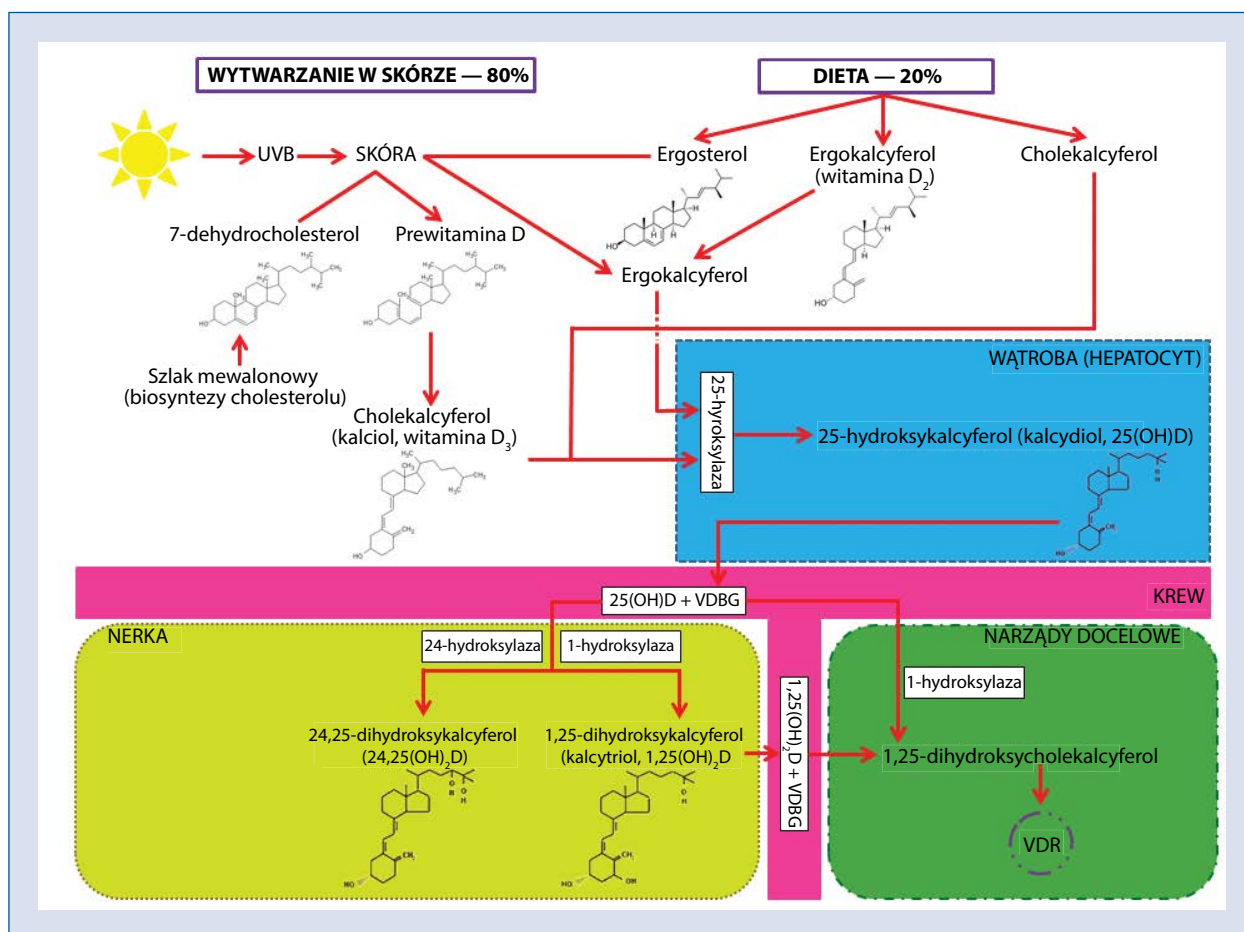
WPROWADZENIE

Początek zainteresowania witaminą D datuje się na 1822 rok, kiedy to Jędrzej Śniadecki po raz pierwszy opisał związek między występowaniem krzywicy a niedostateczną ekspozycją na promieniowanie słoneczne na podstawie obserwacji częstości występowania krzywicy u dzieci mieszkających na wsi oraz w miastach [1]. W 1919 roku brytyjski fizjolog Edward Mallenby odkrył witaminę D oraz wykazał rolę jej niedoboru w patogenezie krzywicy. Na początku lat 20. XX wieku niemiecki chemik Adolf Windaus opisał strukturę przestrzenną witaminy D₂ i witaminy D₃ oraz opracował technologię ich wytwarzania poprzez

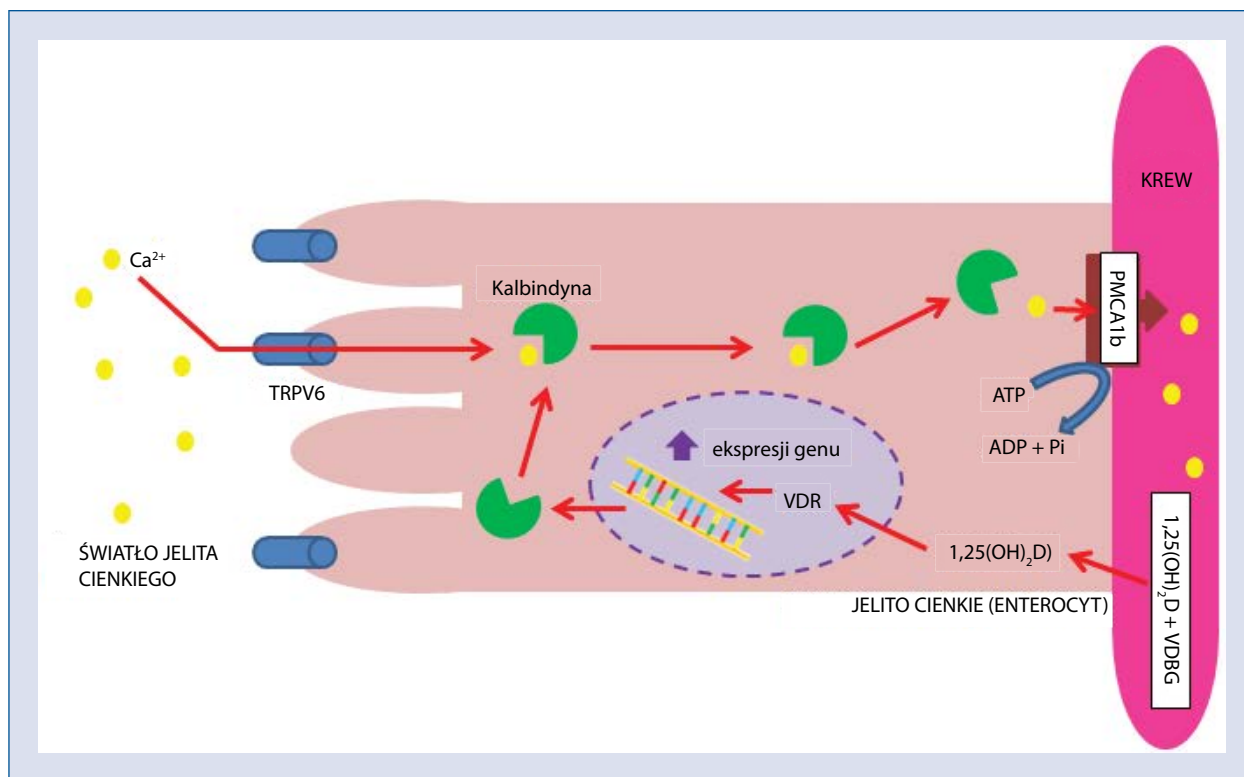
naświetlanie lanoliny promieniami ultrafioletowymi (UV, *ultraviolet*). W 1928 roku za pracę nad hormonami steroidowymi otrzymał on nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii. W 1937 roku niemiecka firma Merck zsyntetyzowała witaminę D i w postaci preparatu *Vigantol*[®] wprowadziła na rynek farmaceutyczny w celu profilaktyki i leczenia krzywicy.

Witamina D jest aktywną biologicznie substancją rozpuszczalną w tłuszczach, należąca do hormonów steroidowych i będąca czynnikiem transkrypcyjnym genów licznych białek docelowych. Witamina D jest w około 80% wytwarzana w skórze (ryc. 1). Pozostałe 20% pochodzi z po-

żywienia (pokarmy z dużą zawartością witaminy D to ryby, podroby i żółtka jaj). W skórze, głównie w keratynocytach warstwy rozrodczej naskórka, pod wpływem promieniowania ultrafioletowego B (UVB, *ultraviolet B*) dochodzi do przemiany 7-dehydrocholesterolu (7-DHC) do prewitaminy D, a następnie do cholekalcyferolu (witamina D₃; kalcioł). Wytworzony w skórze cholekalcyferol oraz dostarczony z pokarmem ergokalciferol (witamina D₂) ulegają hydroksylacji w wątrobie przez 25-hydroksylazę do 25(OH)D₂ oraz 25(OH)D₃, tj. kalcyfediole [25(OH)D]. Kalcyfediole są nieaktywnymi prohormonami i stanowią postacie zapasowe witaminy D w organizmie.



Rycina 1. Przemiany metaboliczne witaminy D (na podstawie [2, 3]); UVB (*ultraviolet B*) — promieniowanie ultrafioletowe B, tj. o długości fali 280–315 nm; VDBG (*vitamin D binding globulin*) — białko wiążące witaminę D; VDR (*vitamin D receptor*) — receptor witaminy D



Rycina 2. Witamina D zwiększa wchłanianie wapnia w jelicie cienkim; PMCA1b (*plasma membrane Ca²⁺-ATPase 1b*) — plazmatyczno-błonowa ATP-aza Ca²⁺ 1b; TRPV6 (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 6*) — kanał błonowy Ca²⁺ aktywowany przejściowym potencjałem V6; ATP (*adenosine triphosphate*) — trifosforan adenozyiny; ADP (*adenosine diphosphate*) — difosforan adenozyiny; Pi — fosforan nieorganiczny; VDR (*vitamin D receptor*) — receptor witaminy D; VDBG (*vitamin D binding globulin*) — białko wiążące witaminę D

W nerkach, w wyniku 1-hydroksylacji, powstają aktywne pochodne: 1,25(OH)₂D₂ oraz 1,25(OH)₂D₃ [kalcytriole; 1,25(OH)₂D]. W nerkach dochodzi do wytworzenia 15–20% całkowitej ilości powstającego kalcytriolu w organizmie. Pozostałe 80% kalcytriolu powstaje w tkankach obwodowych, w których również występuje 1-hydroksylaza. Kalcytriol pochodzenia nerkowego działa endokrynnie (ryc. 1). W efekcie 24-hydroksylacji w nerkach powstają ponadto nieaktywne biologicznie 24,25(OH)₂D₂ i 24,25(OH)₂D₃ [określane wspólnie jako 24,25(OH)₂D] oraz 1,24,25(OH)₃D₂ i 1,24,25(OH)₃D₃ [kalcytetrole; 1,24,25(OH)₃D] (ryc. 1). We krwi występują również metabolity hydroksylowane w pozycjach C-23 oraz C-26. W sumie znanych

jest ponad 20 różnych pochodnych witaminy D [2, 3].

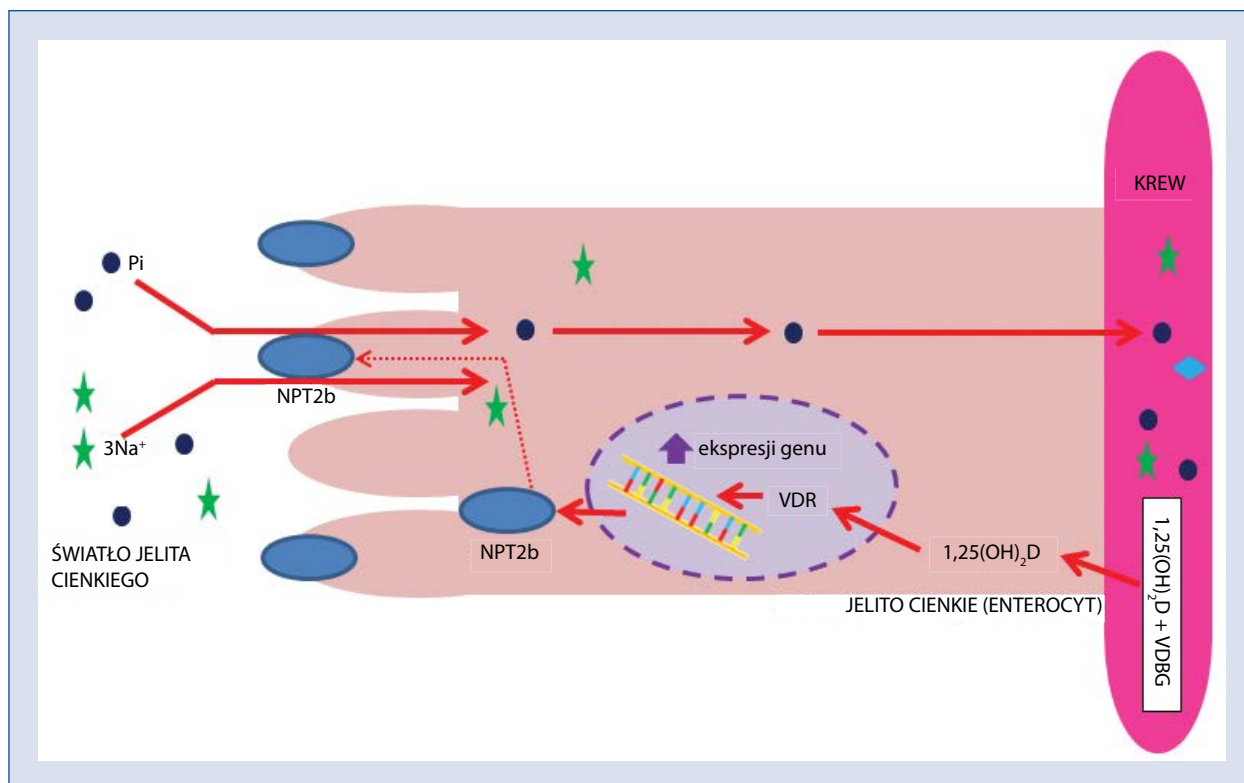
Receptory witaminy D (VDR, *vitamin D receptor*) znajdują się w jądrze komórkowym (ryc. 1). Receptory te należą do rodziny receptorów genowych steroidów, hormonów tarczycy i retinoidów. Pobudzenie tych receptorów reguluje ekspresję genów licznych białek. Receptory witaminy D znajdują się w większości komórek organizmu, lecz istotne znaczenie kliniczne mają głównie te, które są zlokalizowane w enterocytach błony śluzowej jelita cienkiego. Aktywacja receptorów w jelicie cienkim prowadzi do zwiększenia ekspresji genu białka wiążącego wapń (CaBP, *calcium-binding protein*) — kalbindyny, przez co zwiększeniu ulega wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego

(ryc. 2). Ponadto witamina D nasila ekspresję genu kotransportera fosforanów nieorganicznych (NPT2b, *sodium-dependent phosphate cotransporter 2b*), zwiększając wchłanianie fosforanów z przewodu pokarmowego (ryc. 3) [4–6].

WITAMINA D A NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

— BADANIA OBSERWACYJNE

Wyniki licznych badań obserwacyjnych sugerują związek między stężeniem 25(OH)D w osoczu a ryzykiem zachorowania na nadciśnienie tętnicze. Według danych z badania NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) przeprowadzonego w latach 2001–2004 osoby z małym stężeniem 25(OH)D w osoczu charakteryzują się zwią-



Rycina 3. Witamina D zwiększa wchłanianie fosforanów w jelicie cienkim; Pi — fosforan nieorganiczny; NPT2b (*sodium-dependent phosphate cotransporter 2b*) — kotransporter fosforanów nieorganicznych; VDR (*vitamin D receptor*) — receptor witaminy D; VDBG (*vitamin D binding globulin*) — białko wiążące witaminę D

szoną częstością występowania nadciśnienia tętniczego [7]. Metaanaliza wyników 19 badań, w których analizowano ryzyko występowania nadciśnienia tętniczego w zależności od stężenia witaminy D w osoczu, obejmujących 90 535 osób (duże *vs.* małe stężenie witaminy D w osoczu) wykazała, że nadciśnienie tętnicze występuje częściej w grupie osób z małym stężeniem 25(OH)D w osoczu [8]. Inna metaanaliza, obejmująca wyniki 10 badań prospektywnych służących ocenie ryzyka zachorowania na nadciśnienie tętnicze w zależności od stężenia witaminy D w osoczu, w którym uczestniczyły 48 633 osoby, dowiodła, że duże stężenie witaminy D w osoczu obniża ryzyko zachorowania na nadciśnienie tętnicze [9]. Ostatnio wykazano również, że mniejsze stężenie witaminy D w osoczu częściej występuje

u chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie [10].

Ponadto wyniki badań obserwacyjnych sugerują związek między intensywnością nasłonecznienia a ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Rostand wykazał zwiększenie ciśnienia tętniczego u osób zamieszkujących obszary o coraz większych odległościach od równika, a więc w miejscach o mniejszym nasłonecznieniu [11]. Brennan i wsp. [12] w badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii stwierdzili, że wartości ciśnienia tętniczego u osób zarówno normotensyjnych, jak i z nadciśnieniem tętniczym są wyższe w okresie zimowym. Jak to przedstawiono w pierwszej części pracy, witamina D jest wytwarzana głównie w skórze podczas ekspozycji na promieniowanie UVB, co wyjaśnia fakt, że stężenie 25(OH)D w osoczu jest wyższe u osób

mieszkających w klimacie o większym nasłonecznieniu, tj. bliżej równika. Dlatego też postawiono hipotezę, że związek między nasłonecznieniem a ciśnieniem tętniczym związany jest z przeciwnaciszniowymi właściwościami witaminy D.

POTENCJALNE MECHANIZMY PRZECIWNACIŚNIENIOWEGO DZIAŁANIA WITAMINY D

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że witamina D charakteryzuje się właściwościami przeciwnaciszniowymi. Dowiedziono, że myszy pozbawione genu *VDR* (*VDR-knockout mice*) charakteryzują się zwiększeniem ekspresji genu reniny, co prowadzi do zwiększenia aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron. U myszy tych stwierdzono nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca. Ponadto u my-

szy szczepu dzikiego zmniejszenie wytwarzania witaminy D (poprzez podawanie strontu hamującego wytwarzanie kalcytriolu) prowadziło do zwiększenia wydzielania reniny. W badaniu tym udowodniono również, że podanie witaminy D zmniejszało ekspresję genu reniny u myszy, którym podawano stront [13, 14]. Ni i wsp. [15] przeprowadzili badanie dotyczące myszy pozbawionych genu VDR (*VDR-knockout mice*). Badacze ci wykazali, że w badanej grupie maksymalny rozkurcz wyizolowanej aorty, pobudzany acetylocholiną, był zmniejszony o 15% w stosunku do myszy szczepu dzikiego (58% vs. 73%). Ponadto stwierdzono, że u myszy pozbawionych genu VDR o 37% zmniejszona jest ekspresja genu śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*). Natomiast zwiększeniu u tych myszy ulegają ekspresja genu endoteliny 1 (ET-1) oraz wrażliwość na hipertensynogenne właściwości angiotensyny II. Stwierdzono, że witamina D zwiększa właściwości naczyniorozkurczające śródbłonka naczyniowego poprzez wzrost ekspresji genu eNOS oraz zmniejszenie ekspresji genu ET-1 [15]. W badaniach przeprowadzonych na myszach pozbawionych genu VDR wykazano, że witamina D jest bezpośrednim regulatorem transkrypcyjnym eNOS [16]. Tare i wsp. [17] badali wpływ niedoboru witaminy D w diecie na czynność śródbłonka naczyniowego u 7–8-tygodniowych szczurów. Stwierdzono, że tętnica krezkowa szczurów z niedoborem witaminy D charakteryzowała się 2 razy mniejszą zdolnością do rozkurczu pobudzanego tlenkiem azotu, co oceniano, mierząc ciśnienie tętnicze w tętnicy krezkowej za pomocą cewnika wewnątrznaczyniowego [17]. W innym badaniu zaobserwowano

ponadto, że witamina D hamuje pobudzany angiotensyną II i ET-1 wzrost hodowli komórek mięśni gładkich aorty dorosłych szczurów [18].

W celu potwierdzenia wyników powyższych badań przeprowadzonych na zwierzętach doświadczalnych, w których wykazano wpływ witaminy D na układ renina–angiotensyna–aldosteron i na czynność śródbłonka, wykonano badanie kliniczne, w którym 84 chorym z nadwagą i/lub otyłością oraz stężeniem 25(OH)D w osoczu poniżej 20 ng/ml podawano ergokalcyferol (witamina D₂) w ilości 50 tys. jednostek/tydzień w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo. Po 8 tygodniach podawania ergokalcyferolu stwierdzono istotny wzrost stężenia 25(OH)D w osoczu — o 15 ng/ml w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo. Nie wykazano natomiast wpływu podawania ergokalcyferolu na aktywność reninową osocza ani na stężenie angiotensyny II w osoczu. Ponadto w kolejnych badaniach nie dowiedziono, aby podawanie witaminy D powodowało rozkurcz tętnicy ramiennej zależny i niezależny od śródbłonka naczyniowego [19, 20]. Wyniki badań klinicznych nie potwierdziły zatem, że witamina D wpływa na aktywność układu renina–angiotensyna oraz na czynność śródbłonka naczyniowego u ludzi.

WITAMINA D A NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

— BADANIA INTERWENCYJNE

W badaniach obserwacyjnych nie można wykazać związku przyczynowo-skutkowego. Dlatego przytoczone wyżej wyniki takich badań skłoniły do przeprowadzenia badań interwencyjnych, których celem było stwierdzenie, czy witami-

na D wpływa na ciśnienie tętnicze. W największym przeprowadzonym dotychczas randomizowanym badaniu interwencyjnym, wykonanym przez Arora i wsp. w 2015 roku [21], analizowano wpływ podawania cholekalcyferolu na ciśnienie tętnicze. Do badania zakwalifikowały się 534 osoby ze stanem przednadcisnieniowym lub nadciśnieniem tętniczym I stopnia, które nie przyjmowały leków przeciwnadcisnieniowych. Na początku badania skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*) badanych mieściło się w przedziale 120–159 mmHg. Ponadto u wszystkich badanych stężenie 25(OH)D w osoczu nie przekraczało 25 ng/ml. Badanych podzielono na dwie grupy w zależności od podawanej dawki cholekalcyferolu: 400 j.m. w porównaniu z 4000 j.m./dobę. Po 6 miesiącach obserwacji wykazano zwiększenie stężenia witaminy D w osoczu. Nie zaobserwowano natomiast wpływu podawania cholekalcyferolu na wartości ciśnienia tętniczego oceniane w pomiarze 24-godzinny (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), jak również na ciśnienie tętnicze mierzone w gabinecie lekarskim [21]. Metaanaliza wyników 46 prospektywnych badań interwencyjnych o czasie obserwacji dłuższym niż 4 tygodnie, w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo, służącym analizie wpływu podawania witaminy D na ciśnienie tętnicze, obejmujących 4541 osób, nie wykazała, aby podawanie preparatu witaminy D wpływało na ciśnienie tętnicze — ani skurczowe: Δ SBP 0,0 (–0,8–0,8) mm Hg, ani rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*): Δ DBP –0,1 (–0,6–0,5) mm Hg. Ponadto nie wyodrębniono żadnej podgrupy chorych, w której podawanie wita-

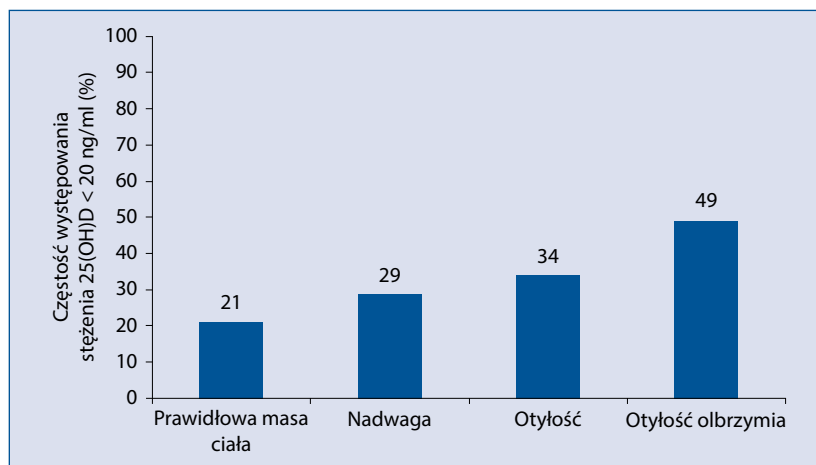
miny D obniżałoby ciśnienie tętnicze [22]. W metaanalizie 17 randomizowanych badań klinicznych, obejmujących 1687 osób, wykonanej przez He i wsp. [23], oceniano wpływ podawania witaminy D na ciśnienie tętnicze u osób ze stężeniem witaminy D w osoczu poniżej 20 ng/ml. Nie stwierdzono różnic ani w zakresie wartości SBP, ani DBP między grupą badaną, w której podawano witaminę D w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. W podsumowaniu badania autorzy wskazują, że doustne podawanie witaminy D nie wpływa na ciśnienie tętnicze u osób z stężeniem witaminy D w osoczu wynoszącym na początku badania mniej niż 20 ng/ml [23]. Podsumowując, wyniki badań klinicznych nie dowiodły, aby podawanie witaminy D prowadziło do zmniejszenia ciśnienia tętniczego.

JAK MOŻNA WYTŁUMACZYĆ ZWIĄZEK MIĘDZY MAŁYM STĘŻENIEM WITAMINY D W OSOCZU A ZWIĘKSZONYM RYZYKIEM ZACHOROWANIA NA NADCIŚNIENIE TĘTNICZE WYKAZANY W BADANIACH OBSERWACYJNYCH?

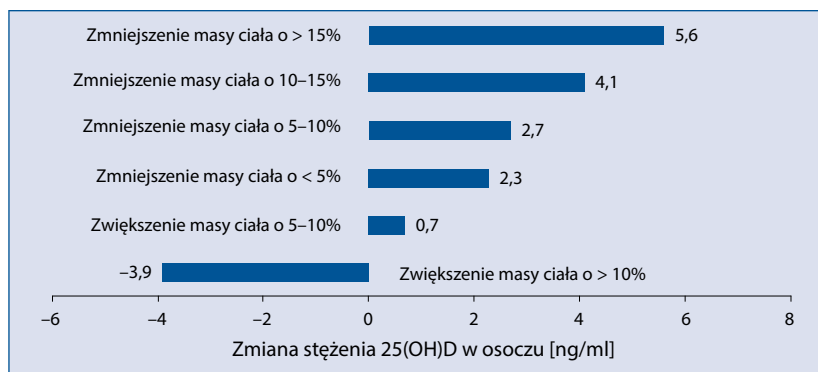
W badaniach obserwacyjnych wykazano, że nadciśnienie tętnicze występuje od półtora do pięciu razy częściej u chorych otyłych niż u osób z prawidłową masą ciała, a u osób ze wskaźnikiem masy ciała powyżej 40 kg/m² nawet ponad siedem razy częściej [24–26]. Analiza danych z badania *Framingham Heart Study* pozwoliła oszacować, że aż u 78% mężczyzn i 65% kobiet zachorowanie na nadciśnienie tętnicze wiąże się bezpośrednio z otyłością [27]. Badaniu *Physician Health Study* — trwającej 15 lat obserwacji — poddano 13 563 zdrowych mężczyzn. Stwierdzono, że zwiększenie masy ciała o 10% prowadzi do

zwiększenia ryzyka zachorowania na nadciśnienie tętnicze aż o 70% [28]. Mathieu i wsp. [29] poddali analizie związek między stężeniem witaminy D w osoczu a zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie. W badaniu przeprowadzonym wśród 271 osób w wieku ponad 60 lat wykazano, że niższe stężenie 25(OH)D w osoczu jest związane z większą masą tkanki tłuszczowej w przypadku podawania witaminy D w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo [29]. Turer i wsp. [30] przeprowadzili badanie, w którym wzięło udział ponad 12 tys. dzieci w wieku 6–18 lat, uczestniczących uprzednio w badaniu NHANES 2003–2006. Badanych podzielono na 4 grupy: o prawidłowej masie ciała, z nadwagą, z otyłością oraz z otyłością olbrzymią. Wykazano, że stężenie 25(OH)D w osoczu mniejsze niż 20 ng/ml występowało u 21% dzieci z prawidłową masą ciała, 29% dzieci z nadwagą, 34% dzieci z otyłością oraz 49% dzieci z otyłością olbrzymią (ryc. 4) [30]. Rock i wsp. [31] oceniali wpływ zmian masy ciała na stężenie 25(OH)D w osoczu u 383 kobiet z nadwagą lub otyłością, które brały udział w 2-letnim programie leczenia

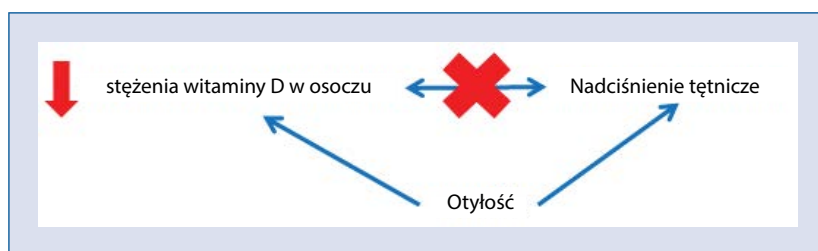
otyłości (stosowanie diety o obniżonej wartości energetycznej oraz 30-min. umiarkowana aktywność fizyczna ≥ 5 dni w tygodniu). Udowodniono, że u otyłych kobiet, które zmniejszyły masę ciała o 5–10%, stężenie 25(OH)D w osoczu uległo zwiększeniu o 2,7 ng/ml. Natomiast u kobiet, które zmniejszyły masę ciała o ponad 15%, stężenie 25(OH)D w osoczu wzrosło o 6 ng/ml. Ponadto stwierdzono, że u kobiet, które zwiększyły masę ciała o ponad 10%, stężenie 25(OH)D w osoczu uległo zmniejszeniu o 3,9 ng/ml (ryc. 5) [31]. Biorąc pod uwagę wyniki powyższych badań, przyczyną małego stężenia witaminy D w osoczu u osób otyłych wydaje się fakt, że witamina D jako rozpuszczalna w tłuszczach ulega gromadzeniu w tkance tłuszczowej, co jest powodem zmniejszenia jej stężenia w osoczu. Wykazana w badaniach obserwacyjnych większa częstość występowania nadciśnienia tętniczego u osób z małymi stężeniami witaminy D w osoczu może zatem wynikać jedynie z obniżonego stężenia witaminy D w osoczu u osób otyłych, które są predysponowane do zachorowania na nadciśnienie tętnicze (ryc. 6).



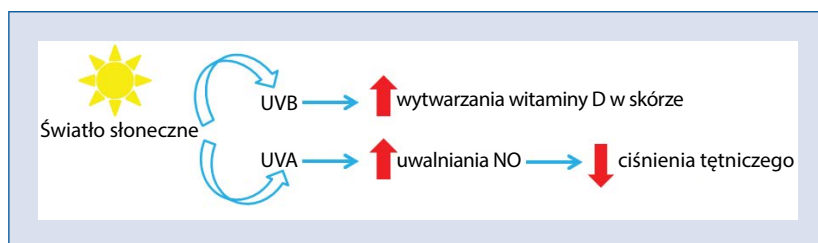
Rycina 4. Masa ciała a częstość występowania stężenia 25(OH)D (kalcyfediolu) w osoczu poniżej 20 ng/ml wśród dzieci (na podstawie [30])



Rycina 5. Wpływ zmiany masy ciała na stężenie 25(OH)D (kalcyfediolu) w osoczu wśród kobiet z nadwagą lub otyłością (na podstawie [31])



Rycina 6. Związki między otyłością, nadciśnieniem tętniczym i witaminą D



Rycina 7. Wpływ światła słonecznego na syntezę witaminy D i uwalnianie tlenu azotu (NO, *nitric oxide*); UVB (*ultraviolet B*) — promieniowanie ultrafioletowe B; UVA (*ultraviolet A*) — promieniowanie ultrafioletowe A

JAK MOŻNA WYTŁUMACZYĆ ZWIĄZEK MIĘDZY EKSPOZYCJĄ NA ŚWIATŁO SŁONECZNE WYKAZANĄ W BADAANIACH OBSERWACYJNYCH A ZMNIĘSZONĄ ZACHOROWALNOŚCIĄ NA NADCIŚNIENIE TĘTNICZE?

Promieniowanie ultrafioletowe emitowane przez słońce dociera do Ziemi głównie w postaci promieniowania ultrafioletowego A (UVA [*ultraviolet A*], promieniowanie o długości fali 315–400 nm), a w mniejszym stopniu — także promieniowania UVB (promieniowanie o długości

fali 280–315 nm). Aby określić wpływ zwiększenia, pobudzonej przez światło słoneczne, endogennej syntezy witaminy D na ciśnienie tętnicze, przeprowadzono badanie, w którym 58 zdrowych osób eksponowano 2 razy w tygodniu przez okres 12 tygodni na promieniowanie UVB. W badaniu tym po zastosowaniu powyższej interwencji stwierdzono zwiększenie stężenia 25(OH)D w osoczu z 17 ng/ml do 37 ng/ml. Natomiast ciśnienie tętnicze — zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe — nie uległo zmianie [32].

Aby wytłumaczyć związek między promieniowaniem słonecznym a ciśnieniem tętniczym, postanowiono przebadac inny fragment spektrum światła słonecznego — promieniowanie UVA. Przeprowadzono badanie obejmujące 7 osób zdrowych, które eksponowano przez 15 minut na promieniowanie UVA. Stwierdzono, że promieniowanie to prowadzi do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego. Ten efekt hipotensyjny utrzymywał się przez ponad godzinę i wiązał się ze zwiększeniem stężenia pochodnych tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) w osoczu [33]. W kolejnych eksperymentach zaobserwowano, że skóra inkubowana z fluorochromem NO pod wpływem promieniowania UVA uwalnia NO do krążenia. Ponadto wykazano, że obserwowane zwiększenie stężenia pochodnych NO w osoczu pod wpływem promieniowania UVA jest natomiast związane z uwolnieniem pod wpływem tego promieniowania magazynów NO, które znajdują się w skórze właściwej, do krążenia (ryc. 7) [35]. Przytoczone wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że uwalnianie NO zmagazynowanego w skórze właściwej pod wpływem promieniowania UVA prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych, czego konsekwencją jest zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Biorąc pod uwagę powyższe dane, wydaje się, że pobudzenie wytwarzania witaminy D w skórze pod wpływem światła słonecznego nie wpływa na ciśnienie tętnicze. Wpływ światła słonecznego na ciśnienie tętnicze wiąże się jedynie z procesem uwalniania NO w skórze właściwej pod wpływem promieniowania UVA i rozkurczającym wpływem NO na naczynia krwionośne.

PODSUMOWANIE

1. W prospektywnych badaniach klinicznych nie potwierdzono przeciwnadciśnieniowych właściwości witaminy D.
2. Ekspozycja na światło słoneczne wywołuje efekt przeciwnadciśnieniowy niezwiązany ze zwiększeniem stężenia witaminy D w osoczu, a spowodowany uwalnianiem NO w skórze.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Rutkowski B, Ostrowski J, Jędrzej Śniadecki (1768–1838) and his flirtation with nephrology. *J Nephrol*. 2013; 26(Suppl 22): 40–44, doi: [10.5301/jn.5000340](https://doi.org/10.5301/jn.5000340), indexed in Pubmed: [24375339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24375339/).
2. Al Mheid I, Patel RS, Tangpricha V, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *Eur Heart J*. 2013; 34(48): 3691–3698, doi: [10.1093/eurheartj/ehf166](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf166), indexed in Pubmed: [23751422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23751422/).
3. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res*. 2010; 20(10): 1352–1360, doi: [10.1101/gr.107920.110](https://doi.org/10.1101/gr.107920.110), indexed in Pubmed: [20736230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20736230/).
4. Cozzolino M. Vitamin D: something new under the sun. *Clin Kidney J*. 2012; 5(4): 285–287, doi: [10.1093/ckj/sfs080](https://doi.org/10.1093/ckj/sfs080), indexed in Pubmed: [25874081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25874081/).
5. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(6 Suppl): 1678S–1688S, doi: [10.1093/ajcn/80.6.1678S](https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1678S), indexed in Pubmed: [15585788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15585788/).
6. Rojas-Rivera J, De La Piedra C, Ramos A, et al. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(9): 2850–2865, doi: [10.1093/ndt/gfq313](https://doi.org/10.1093/ndt/gfq313), indexed in Pubmed: [20525641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525641/).
7. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol*. 2008; 102(11): 1540–1544, doi: [10.1016/j.amjcard.2008.06.067](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.06.067), indexed in Pubmed: [19026311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19026311/).
8. Ke L, Mason RS, Kariuki M, et al. Vitamin D status and hypertension: a review. *Integr Blood Press Control*. 2015; 8: 13–35, doi: [10.2147/IBPC.S49958](https://doi.org/10.2147/IBPC.S49958), indexed in Pubmed: [25897260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897260/).
9. Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB, et al. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? *Eur J Epidemiol*. 2014; 29(1): 1–14, doi: [10.1007/s10654-013-9874-z](https://doi.org/10.1007/s10654-013-9874-z), indexed in Pubmed: [24374742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24374742/).
10. Del Pinto R, Wright JT, Monaco A, et al. Vitamin D and blood pressure control among hypertensive adults: results from NHANES 2001–2014. *J Hypertens*. 2020; 38(1): 150–158, doi: [10.1097/HJH.0000000000002231](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002231), indexed in Pubmed: [31503133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31503133/).
11. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension*. 1997; 30(2 Pt 1): 150–156, doi: [10.1161/01.hyp.30.2.150](https://doi.org/10.1161/01.hyp.30.2.150), indexed in Pubmed: [9260973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9260973/).
12. Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, et al. Seasonal variation in arterial blood pressure. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 285(6346): 919–923, doi: [10.1136/bmj.285.6346.919](https://doi.org/10.1136/bmj.285.6346.919), indexed in Pubmed: [6811068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6811068/).
13. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002; 110(2): 229–238, doi: [10.1172/JCI15219](https://doi.org/10.1172/JCI15219), indexed in Pubmed: [12122115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12122115/).
14. Rousset F, El Solh N, Maurat JP, et al. [Strontium and calcium metabolism. Interaction of strontium and vitamin D] [Article in French]. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1975; 169(2): 322–329, indexed in Pubmed: [126763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/126763/).
15. Ni W, Watts SW, Ng M, et al. Elimination of vitamin D receptor in vascular endothelial cells alters vascular function. *Hypertension*. 2014; 64(6): 1290–1298, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03971](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03971), indexed in Pubmed: [25201890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25201890/).
16. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol*. 2014; 28(1): 53–64, doi: [10.1210/me.2013-1252](https://doi.org/10.1210/me.2013-1252), indexed in Pubmed: [24284821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24284821/).
17. Tare M, Emmett SJ, Coleman HA, et al. Vitamin D insufficiency is associated with impaired vascular endothelial and smooth muscle function and hypertension in young rats. *J Physiol*. 2011; 589(Pt 19): 4777–4786, doi: [10.1113/jphysiol.2011.214726](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.214726), indexed in Pubmed: [21807617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21807617/).
18. Chen S, Law CS, Grigsby CL, et al. A role for the cell cycle phosphatase Cdc25a in vitamin D-dependent inhibition of adult rat vascular smooth muscle cell proliferation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 122(5): 326–332, doi: [10.1016/j.jsbmb.2010.08.007](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.08.007), indexed in Pubmed: [20813185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20813185/).
19. McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, et al. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J Hypertens*. 2017; 35(4): 822–829, doi: [10.1097/HJH.0000000000001220](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001220), indexed in Pubmed: [28033130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28033130/).
20. Borgi L, McMullan C, Wohlhueter A, et al. Effect of vitamin D on endothelial function: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens*. 2017; 30(2): 124–129, doi: [10.1093/ajh/hpw135](https://doi.org/10.1093/ajh/hpw135), indexed in Pubmed: [28077419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28077419/).
21. Arora P, Song Y, Dusek J, et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation*. 2015; 131(3): 254–262, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011732](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011732), indexed in Pubmed: [25359163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25359163/).
22. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, et al. D-PRESSURE Collaboration. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(5): 745–754, doi: [10.1001/jamainternmed.2015.0237](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0237), indexed in Pubmed: [25775274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25775274/).
23. He S, Hao X. The effect of vitamin D3 on blood pressure in people with vitamin D deficiency: a system review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(19): e15284, doi: [10.1097/MD.00000000000015284](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015284), indexed in Pubmed: [31083159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31083159/).
24. Tsujimoto T, Sairenchi T, Iso H, et al. Impact of obesity on incident hypertension independent of weight gain among nonhypertensive Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study (IPHS). *J Hypertens*. 2012; 30(6): 1122–1128, doi: [10.1097/HJH.0b013e328352b879](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328352b879), indexed in Pubmed: [22487734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22487734/).
25. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, et al. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg*. 2008; 207(6): 928–934, doi: [10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.022](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.022), indexed in Pubmed: [19183541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19183541/).
26. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003; 289(1): 76–79, doi: [10.1001/jama.289.1.76](https://doi.org/10.1001/jama.289.1.76), indexed in Pubmed: [12503980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12503980/).
27. Garrison RJ, Kannel W, Stokes J, et al. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham offspring study. *Prev Med*. 1987; 16(2): 235–251, doi: [10.1016/0091-7435\(87\)90087-9](https://doi.org/10.1016/0091-7435(87)90087-9).
28. Gelber RP, Gaziano JM, Manson JE, et al. A prospective study of body mass index and the risk of developing hypertension in men. *Am J Hypertens*. 2007; 20(4): 370–377, doi: [10.1016/j.amjhyper.2006.10.011](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.10.011), indexed in Pubmed: [17386342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17386342/).
29. Mathieu SV, Fischer K, Dawson-Hughes B, et al. Association between 25-hydroxyvitamin D status and components of body composition and glucose metabolism in older men and women. *Nutrients*. 2018; 10(12), doi: [10.3390/nu10121826](https://doi.org/10.3390/nu10121826), indexed in Pubmed: [30477276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30477276/).

30. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics*. 2013; 131(1): e152–e161, doi: [10.1542/peds.2012-1711](https://doi.org/10.1542/peds.2012-1711), indexed in Pubmed: [23266927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23266927/).
31. Rock CL, Emond JA, Flatt SW, et al. Weight loss is associated with increased serum 25-hydroxyvitamin D in overweight or obese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20(11): 2296–2301, doi: [10.1038/oby.2012.57](https://doi.org/10.1038/oby.2012.57), indexed in Pubmed: [22402737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22402737/).
32. Scragg R, Wishart J, Stewart A, et al. No effect of ultraviolet radiation on blood pressure and other cardiovascular risk factors. *J Hypertens*. 2011; 29(9): 1749–1756, doi: [10.1097/HJH.0b013e328349666d](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328349666d), indexed in Pubmed: [21720260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21720260/).
33. Opländer C, Volkmar CM, Paunel-Görgülü A, et al. Whole body UVA irradiation lowers systemic blood pressure by release of nitric oxide from intracutaneous photolabile nitric oxide derivatives. *Circ Res*. 2009; 105(10): 1031–1040, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.109.207019](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.207019), indexed in Pubmed: [19797169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19797169/).
34. Liu D, Fernandez BO, Hamilton A, et al. UVA irradiation of human skin vasodilates arterial vasculature and lowers blood pressure independently of nitric oxide synthase. *J Invest Dermatol*. 2014; 134(7): 1839–1846, doi: [10.1038/jid.2014.27](https://doi.org/10.1038/jid.2014.27), indexed in Pubmed: [24445737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24445737/).
35. Feelisch M, Kolb-Bachofen V, Liu D, et al. Is sunlight good for our heart? *Eur Heart J*. 2010; 31(9): 1041–1045, doi: [10.1093/eurheartj/ehq069](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq069), indexed in Pubmed: [20215123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20215123/).

Niewydolność serca: od obniżonej do zachowanej frakcji wyrzutowej — jak optymalnie leczyć pacjenta?

Heart failure: from reduced to preserved ejection fraction; how to optimally treat a patient?

Bogna Kozłowska, Przemysław Leszek

Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii Narodowego Instytutu Kardiologii Stefana Kardynała Wyszyńskiego — Państwowego Instytutu Badawczego

STRESZCZENIE

W wytycznych ESC/PTK z 2016 roku jasno sprecyzowano zalecenia dotyczące leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF). Pozostaje jednak wiele niejasności dotyczących leczenia chorych z pośrednią i prawidłową EF.

Podział HF na podstawie EF na poszczególne fenotypy ma raczej charakter formalny i powinien uwzględniać praktyczne podejście do każdego pacjenta, gdyż chorzy często zmieniają kategorię, do której ich wyjściowo zaliczono na podstawie EF. Można mówić o tak zwanych przepływach między poszczególnymi grupami chorych z HF. W wytycznych zaleca się stosowanie blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz kontrolę częstości rytmu serca u wszystkich pacjentów z obniżoną EF. Nie sprecyzowano natomiast jasno farmakoterapii pacjentów z pośrednią i zachowaną EF. U chorych z objawami zastoju zaleca się stosowanie diuretyków. W obu grupach pacjentów rekomenduje się ocenę obecności chorób współistniejących i zastosowanie odpowiedniej terapii. Badania kliniczne wskazują pośrednio, że leczenie pacjentów z pośrednią EF powinno być zbliżone do leczenia chorych z zachowaną EF. Brakuje jednak jednoznacznie przekonujących badań klinicznych w większej i zróżnicowanej

grupie chorych. W konsensusie ESC z 2019 roku rekomenduje się rozważnie zastosowania beta-adrenolityków, kandesartanu oraz spironolaktonu w grupie chorych z pośrednią EF, co oparto na wynikach badań klinicznych. Leczenie chorych z zachowaną EF pozostaje niesprecyzowane.

Z praktycznego punktu widzenia wydaje się jednak, że jednorazowa kwalifikacja chorego do grupy HF nie jest zasadna. Trzeba pamiętać, że pacjenci, którzy w trakcie leczenia uzyskali poprawę EF i zmienili klasę HF, na przykład z HFrEF na HFpEF, stale wymagają optymalnej terapii farmakologicznej. Jej odstawienie bądź ograniczenie może prowadzić do pogorszenia funkcji lewej komory i rokowania odległego.

Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (3), 156–165

Słowa kluczowe: niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową, niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, leczenie farmakologiczne

ABSTRACT

The 2016 ESC/PTK guidelines specify the recommendations for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction (HFrEF). However, there is still much confusion about the treatment of patients with a mid-range and preserved EF.

The classification of HF based on the EF into specific phenotypes is rather formal and should take into account a practical approach to each patient, as patients often change the category to which they

Adres do korespondencji:

lek. Bogna Kozłowska
Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii
Narodowy Instytut Kardiologii Stefana Kardynała Wyszyńskiego
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel. +48 22 343 44 83, faks +48 22 343 45 22
e-mail: bkozłowska@ikard.pl

were initially assigned based on the EF. Here we can talk about the so-called “transitions” between particular groups of patients with HF. The guidelines recommend the use of a blockade of the renin–angiotensin–aldosterone system and heart rate control in all patients with a reduced EF. However, they do not specify the pharmacotherapy of patients with a mid-range and preserved EF. Diuretics are recommended in all types of patients with symptoms of congestion. In both groups of patients, it is recommended to assess the presence of comorbidities and apply appropriate therapy. Clinical trials indicate indirectly that the treatment of patients with an intermediate EF should be similar to the treatment of patients with a reduced EF. However, there are no unequivocally convincing clinical trials on a larger and diverse group of patients. The 2019 ESC consensus recommends cautious use of beta-blockers, candesartan and spironolactone in the group of patients with a mid-range EF, which was based on the results of clinical trials. Treatment of patients with preserved EF remains unspecified. From a practical point of view, however, it seems that a one-off qualification of the patient to the HF group is not justified. We should remember that patients who achieved an improvement in left ventricular ejection fraction during treatment and changed the HF class, e.g. from HFrEF to HFpEF, constantly require optimal pharmacological therapy. Its discontinuation or reduction may lead to deterioration of the left ventricular function and a long-term prognosis.

Choroby Serca i Naczyni 2020, 17 (3), 156–165

Key words: heart failure with reduced ejection fraction, heart failure with mid-range ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, pharmacological treatment

WPROWADZENIE

Niewydolność serca (HF, *heart failure*) wciąż pozostaje istotnym problemem zdrowotnym, który wiąże się z wysokimi chorobowością i śmiertelnością. Według danych zawartych w *ESC HF Long-Term Registry* umieralność roczna chorych z HF waha się między 6,4% u pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) a 8,8% u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with*

reduced ejection fraction) [1]. Tym samym HF to zróżnicowana jednostka kliniczna, której leczenie powinno być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta.

KLASYCZNE SPOJRZENIE NA LECZENIE HF

W opublikowanych w 2016 roku wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society Cardiology*) i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) wprowadzono nową klasyfikację pacjentów z HF. Do klasycznego podziału na pacjentów z HFrEF (EF < 40%) i HFpEF (EF > 50%) dodano fenotyp z tak zwaną pośrednią frakcją wyrzutową (HFmrEF, *heart failure with mid-range ejection fraction*; EF = 40–49%) [2]. Celem nowej klasyfikacji było zwrócenie uwagi na dotychczas pomijaną w badaniach klinicznych grupę chorych z HFmrEF, wcześniej zaliczaną do tak zwanej szarej strefy. Odsetek poszczególnych grup w populacji chorych z HF zależy od miejsca prowadzenia rejestru (opieka ambulatoryjna, opieka szpitalna), struktury demograficznej chorych (wieku, płci badanej populacji) oraz okresu prowadzonej obserwacji.

W rejestrze prowadzonym przez ESC (*HF Long Term Registry*) obejmującym pacjentów z przewlekłą HF dominowało rozpoznanie HFrEF — dotyczyło 59,8% przypadków, natomiast HFmrEF — 24,2%, a HFpEF — tylko 16% [1]. Z kolei w badaniu ALARM-HF (*Acute Heart Failure Global Registry of Standard Treatment*), do którego zakwalifikowano chorych z zaostrzeniem HF, u 52% chorych występowała HFrEF, u 25% HFmrEF, a u 23% HFpEF. Powyższe badania szerzej przedstawiono w dalszej części artykułu [3].

Poszczególne grupy HF różnią się od siebie fenotypowo i rokowniczo. W grupie HFrEF dominują osoby młodsze z pozawałową/niedokrwienną HF. Podobnie w HFmrEF. W obu tych grupach wyraźnie przeważa płeć męska. Z kolei rozpoznanie HFpEF częściej obejmuje osoby starsze, płeć żeńską oraz pacjentów ze współistniejącymi chorobami, takimi jak nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków czy otyłość [1].

Pomocne w rozróżnieniu poszczególnych grup mogą być biomarkery. Do badania *Protect-HF (Prevalence of SCAF in High-Risk Heart Failure Patients and its Temporal Relationship with Hospital Readmission for HF)* włączono 843 pacjentów z ostrą HF i stężeniem N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-pro BNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic*

peptide) ponad 2000 pg/ml. Następnie oznaczono 37 różnych biomarkerów przyporządkowanych do 11 kategorii (biomarkery stanu zapalnego, biomarkery wzmożonego napięcia ściany serca, biomarkery przebudowy i in.) W badaniu tym zaobserwowano, że w HFrEF dominowały biomarkery związane ze zwiększonym napięciem ściany serca (peptyd natriuretyczny typu B [BNP, *B-type natriuretic peptide*], troponina I), natomiast u chorych HFpEF przeważały biomarkery stanu zapalnego (pentaksyna 3, czynnik różnicowania wzrostu 15 [GDF-15, *growth differentiation factor 15*], białko C-reaktywne [CRP, *C-reactive protein*]). Pacjenci z HFmrEF stanowili grupę pośrednią między HFrEF i HFpEF charakteryzującą się występowaniem zarówno biomarkerów stanu zapalnego, jak i zwiększonego napięcia ściany mięśnia sercowego [4].

Do badania TIME-CHF (*Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure*) włączono 622 chorych z mniej zaawansowaną HF (NT-pro BNP > 400 pg/ml lub > 800 pg/ml zależnie od wieku) niż w badaniu PROTECT-HF. Podobnie jak w badaniu PROTECT-HF w HFrEF przeważały markery związane ze zwiększonym napięciem ściany serca, a u chorych z HFpEF — markery stanu zapalnego. Jednak różnice zaobserwowano w grupie z HFmrEF, która w badaniu TIME-CHF była zbliżona pod względem profilu biomarkerów do grupy z HFpEF [5].

ROKOWANIE

Rokowanie w HF zależy od postaci choroby — ostra (zaostrenie przewlekłej HF lub *de novo*) w porównaniu z przewlekłą — oraz od długości okresu prowadzonej obserwacji. Rokowanie chorych hospitalizowanych z powodu zaostrenia HF oceniono w badaniu ALARM-HF (*Acute Heart Failure Global Registry of Standard Treatment*), do którego włączono 4953 pacjentów. Celem tego badania było porównanie śmiertelności krótkoterminowej definiowanej jako złożony punkt końcowy (obejmujący całkowitą śmiertelność szpitalną lub 30-dniową śmiertelność całkowitą) w populacji chorych z HF. Stwierdzono znamienne wyższą śmiertelność krótkoterminową w grupie chorych z HFrEF niż wśród chorych z HFmrEF (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,64, przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,419–0,963; $p = 0,03$). Ponadto nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem rokowania

między HFmrEF a HFpEF (HR 1,026, CI 0,605–1,741; $p = 0,923$). Najgorszym rokowaniem byli obarczeni chorzy z HFrEF [3]. W trwającej rok obserwacji w badaniu RICA (*National Registry of Heart Failure*), do którego włączono 2753 pacjentów z zaostreniem HF, uzyskano podobne wyniki. Jak w badaniu poprzednim, najgorzej rokowali pacjenci z HFrEF. Roczna śmiertelność całkowita chorych z HFrEF wynosiła 28%, a w HFmrEF — 20% i HFpEF — 22%. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem liczby ponownych hospitalizacji z powodu HF w poszczególnych grupach chorych [6].

Powyższych wyników nie potwierdzono natomiast w badaniu REDINSCOR II (*Red de Investigación en Insuficiencia Cardíaca II*) służącym ocenie 1420 chorych z rozpoznaniem ostrej HF (zaostrenie oraz *de novo* HF) pod kątem śmiertelności całkowitej oraz ponownej hospitalizacji z powodu HF ocenianej po 30 dniach, 6 i 12 miesiącach obserwacji. Autorzy nie wykazali istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności całkowitej ani częstości hospitalizacji (w żadnym z punktów czasowych) w grupach z HFrEF, HFmrEF i HFpEF [7].

Z kolei w rejestrze GWTG (*The Get With The Guidelines-HF Registry*) przeanalizowano dane 39 982 pacjentów hospitalizowanych z zaostreniem HF lub rozpoznaną HF *de novo* z uwzględnieniem 5-letniej obserwacji klinicznej. W badaniu wykazano podobną 5-letnią śmiertelność całkowitą we wszystkich kategoriach HF (HFrEF *vs.* HFmrEF *vs.* HFpEF odpowiednio 75,3% *vs.* 75,7% *vs.* 75,7%). Zaobserwowano natomiast wyższy wskaźnik ponownych hospitalizacji z powodu HF w grupach chorych z HFrEF i HFmrEF niż w grupie z HFpEF (48,5% *vs.* 40,5%; $p < 0,0001$; 45,2% *vs.* 40,5%; $p < 0,0001$). Co więcej, ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV, *cardiovascular*) u chorych hospitalizowanych w ocenie rocznej było istotnie większe w HFrEF w porównaniu z HFpEF (skorygowany HR 1,262, CI 1,179–1,351; $p \leq 0,0001$) [8].

W rejestrze szwedzkim (SwedeHF [*The Swedish Heart Failure Registry*]) obserwacją (30 dni, 1 rok i 3 lata) objęto 42 987 chorych, zarówno hospitalizowanych z powodu zaostrenia HF, jak i leczonych ambulatoryjnie ze stabilną HF. Porównywano poszczególne grupy chorych pod kątem śmiertelności całkowitej, zgonów z powodu HF, zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca (IHD, *ischemic heart disease*), liczby incydentów zaostrenia

HF i incydentów niedokrwiennych. Zaobserwowano istotnie wyższą śmiertelność całkowitą w grupie HFrEF w porównaniu z HFpEF ($p < 0,01$). Nie wykazano tej zależności między HFrEF a HFmrEF. Ponadto u chorych z IHD wyższa 3-letnia śmiertelność całkowita występowała w grupie HFmrEF w porównaniu z HFpEF ($p < 0,01$). Ryzyko nowych incydentów niedokrwiennych było najwyższe w HFrEF w porównaniu z HFpEF (HR 0,84, CI 0,80–0,90) i między HFmrEF a HFpEF (HR 0,89, CI 0,84–0,95), natomiast w porównaniu między HFrEF a HFmrEF okazało się tylko nieznacznie podwyższone (HR 0,95, CI 0,90–1,00) [9].

Z kolei rejestr ESC (*ESC Long Term Registry*) dotyczył rocznej obserwacją 9134 pacjentów z przewlekłą HF. W ocenie śmiertelności całkowitej po roku obserwacji w badaniu stwierdzono wyższą śmiertelność wśród pacjentów z HFrEF niż z HFpEF (8,8% vs. 6,3%; $p < 0,01$). Nie stwierdzono znamienych różnic między HFrEF a HFmrEF i HFmrEF a HFpEF. Zaobserwowano trend w kierunku zwiększenia liczby zgonów z przyczyn pozasercowych u chorych z HFrEF (20,1%) w porównaniu HFmrEF i HFpEF (odpowiednio 27,8% i 30,7%), jednak różnica ta nie osiągnęła znamienności statystycznej ($p = 0,06$). Liczba hospitalizacji z powodu HF była największa w grupie HFrEF w stosunku do HFmrEF i HFpEF (odpowiednio 14,6%, 8,7% i 9,7%; $p < 0,01$) [1].

Dwa hiszpańskie rejestry prospektywne (REDINSCORI [*Network for the Study of Heart Failure*] i MUSIC [*MUerte Subita en Insuficiencia Cardiaca*]) obejmowały 3446 ambulatoryjnych pacjentów ze stabilną HF ze średnią okresu obserwacji 41 miesięcy. Śmiertelność całkowita była istotnie statystycznie wyższa w grupie HFrEF niż w grupach HFmrEF i HFpEF (odpowiednio 33,0%, 27,8% i 28,0%; $p = 0,01$). Ryzyko zgonu z przyczyn HF, CV czy nagłego zgonu sercowego było podobne w grupach HFrEF i HFmrEF. U pacjentów z grupy HFmrEF w porównaniu z HFpEF częściej obserwowano zgony z CV (HR 1,71; $p = 0,01$) i nagłe zgony sercowe (HR 2,73; $p = 0,04$) [1].

Reasumując, informacje zawarte w rejestrach klinicznych, które służyły porównaniu rokowania pacjentów z HFrEF, HFmrEF i HFpEF, nie są jednoznaczne. Różnice w opisanych wyżej wynikach potencjalnie wytłumaczą różnice demograficzne oraz zmienna charakterystyka włączonych do badania pacjentów (ostra — zaostrzona przewlekła, *de novo* vs. przewlekła), a także różnymi okresami obserwacji.

PODEJŚCIE PRAKTYCZNE DO KLASYFIKACJI HF

Podział HF na poszczególne fenotypy ma raczej charakter formalny. Dotychczas podstawę różnicowania chorych z HF stanowiły wyjściowe wartości frakcji wyrzutowej (EF, *ejection fraction*). Dodatkowe trudności diagnostyczne i terapeutyczne sprawia fakt, że pacjenci z HF często zmieniają kategorię, do której ich zaliczono wyjściowo na podstawie EF. Można w tym przypadku mówić o tak zwanych przepływach między poszczególnymi grupami chorych z HF. Jedynie nieliczne badania rejestrowe HF poświęcono analizie zmienności EF oraz zależności między zmiennością EF a rokowaniem.

Z jednej strony we wspomnianym wyżej szwedzkim rejestrze HF (*SwedeHF*) w trakcie 2-letniej obserwacji EF uległa pogorszeniu u około 30% pacjentów zarówno w grupie HFmrEF, jak i HFpEF. Z drugiej zaś strony u około 25% pacjentów z HFrEF i HFmrEF zaobserwowano poprawę EF. Szczególną grupę wśród pacjentów z HF stanowili pacjenci z etiologią niedokrwienną, u których obecność incydentów niedokrwiennych powoduje istotnie częstsze pogorszenie EF. Rzadziej też obserwowano poprawę jej wartości w trakcie leczenia [9].

Podobnych obserwacji dokonano w badaniu CHART-2 (*Chronic Heart Failure Registry and Analysis in the Tohoku District 2*), do którego zakwalifikowano 3480 chorych z przewlekłą HF. Zmienność EF oceniono po roku i 3 latach. W ocenie rocznej w całej grupie chorych z HFrEF w wyniku zastosowanego leczenia u 18% nastąpiła poprawa kwalifikująca ich do grupy z HFmrEF, a u 22% doszło do poprawy kwalifikującej tych chorych do grupy z HFpEF. Z kolei w grupie z HFmrEF u 44% EF uległa poprawie kwalifikującej pacjentów do grupy HFpEF. Poprawa ta utrzymywała się w kolejnych 3 latach obserwacji — w grupie HFrEF u 26% pacjentów EF uległa poprawie do HFmrEF, a u 21% nastąpiła poprawa do HFpEF. W trakcie obserwacji zanotowano również pogorszenie EF. W rocznej obserwacji w grupie HFmrEF u 16% pacjentów EF uległa obniżeniu i pacjenci przeszli do grupy HFrEF. W grupie HFpEF również EF się obniżyła; 8% pacjentów zmieniło klasę na HFmrEF, natomiast 2% — na HFrEF. Badanie to pokazuje, że we wszystkich klasach HF dochodzi do dynamicznych zmian EF, a tym samym zmian w kwalifikacji pacjentów. Wydaje się, że do dynamicznych zmian frakcji dochodzi głównie w grupach HFrEF i HFmrEF, natomiast grupa HFpEF

jest względnie stabilną grupą chorych pod kątem zmienności EF [10].

Z kolei w amerykańskim rejestrze (*Washington University Heart Failure Registry*), który objął analizą 168 pacjentów z HFmrEF, zaobserwowano, że większość z nich wyjściowo należała do grupy HFrEF (73%) i po zastosowanym leczeniu uzyskano poprawę EF. Natomiast u 17% pacjentów zaobserwowano pogorszenie się wyjściowej EF w grupie HFpEF i przejście do grupy HFmrEF [11].

Analizując powyższe wyniki, należy podkreślić rolę kompleksowej oceny EF u chorych z HF, ponieważ wydaje się, że zmienność EF istotnie wpływa na dalsze rokowanie pacjentów.

ROKOWANIE A ZMIENNOŚĆ EF

Rokowanie pacjentów z HF różni się w zależności od kierunku zmiany EF (poprawa *vs.* pogorszenie). We wcześniej wspomnianym badaniu CHART-2 oceniono wpływ zmienności EF na rokowanie pacjentów. Obniżenie tej frakcji i zmiana klasy z HFmrEF na HFrEF wiązały się ze zwiększoną śmiertelnością całkowitą (HR 2,26, CI 1,20–4,25; $p = 0,011$). Powyższej zależności nie obserwowano u pacjentów ze stabilnym obrazem HFmrEF oraz u chorych, u których zaobserwowano poprawę EF i zmianę klasy na HFpEF [10].

Z kolei w rejestrze waszyngtońskim pacjenci, u których zaobserwowano poprawę EF, co spowodowało przejście chorych z grupy HFrEF do HFmrEF, zamiennie rzadziej osiągnęli złożony punkt końcowy (zgon, przeszczepienie serca, hospitalizacja z powodu HF, hospitalizacja z przyczyn kardiologicznych) w porównaniu z odpowiednio dobraną grupą pacjentów z HFrEF ($p = 0,01$) [11].

Na podstawie powyższych obserwacji wydaje się, że poprawa EF i zmiana z HFrEF na HFmrEF wiąże się z lepszym rokowaniem niż stabilna postać HFmrEF. Natomiast pogorszenie EF i zmiana z HFpEF na HFmrEF są obarczone gorszym rokowaniem niż w grupie pacjentów w stabilnym stanie z grupy HFmrEF.

PRAKTYCZNE PODEJŚCIE DO LECZENIA

PACJENTA Z HF

Pacjent z HFrEF

W wytycznych ESC/PTK z 2016 roku zaleca się stosowanie blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA; leki z grupy inhibitorów konwertazy

angiotensyny [ACE, *angiotensin-converting enzyme*] i antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II [ARB, *angiotensin AT1 receptor blocker*]/alternatywnie sakubitryl/walsartan [antagonista receptora angiotensyny i inhibitor neprylizyny {ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*}], antagonistów receptora mineralokortykoidowego [MRA, *mineralocorticoid receptor antagonist*]) oraz kontrolę częstości rytmu serca (leki beta-adrenolityczne, iwabradyna alternatywnie digoksyna w przypadku występowania migotania przedsionków) w grupie pacjentów z HFrEF. Powyższe wnioski oparto na badaniach klinicznych.

Inhibitory ACE zmniejszają śmiertelność i chorobowość u pacjentów z objawową HFrEF, ale zaleca się je również u chorych z bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory, gdyż obniżają ryzyko rozwoju HF, hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu. Jedynie w przypadku ich nietolerancji w wytycznych zaleca się zmianę leczenia na ARB. W przypadku utrzymywania się objawów klinicznych mimo pełnego leczenia rekomenduje się również zmianę z inhibitora ACE/ARB na ARNI.

Podobnie jak inhibitory ACE, beta-adrenolityki powinny być jak najszybciej włączone do terapii chorych z rozpoznaniem HFrEF, ponieważ zmniejszają śmiertelność i chorobowość niezależnie od stosowania inhibitorów ACE czy leków moczopędnych. Nie zaobserwowano tej korzyści u chorych z współistniejącym migotaniem przedsionków, jednak zastosowanie beta-adrenolityków pomaga w osiągnięciu odpowiedniej kontroli częstości rytmu w tej grupie chorych. Leki beta-adrenolityczne zaleca się również u chorych po przebytym zawale serca z bezobjawową dysfunkcją lewej komory w celu obniżenia ryzyka zgonu.

Istotne miejsce w leczeniu HF zajmuje grupa MRA, która dodatkowo hamuje aktywację osi RAA poprzez blokadę receptora dla aldosteronu. Modelem lekiem z tej grupy jest spironolakton. Zastosowanie spironolaktonu zmniejsza śmiertelność oraz częstość hospitalizacji z powodu zaostrzeń HF, co potwierdzono w dużych badaniach randomizowanych (badanie RALES [*Randomized Aldactone Evaluation Study*]). Lek ten ogranicza również proces włóknienia i przyczynia się do odwrócenia patologicznej przebudowy mięśnia sercowego. Alternatywą dla zastosowania spironolaktonu, szczególnie w przypadku nietolerancji (dyskomfort gruczołów piersiowych, ginekomastia), jest zastosowanie eplerenonu.

W terapii HFrEF z rytmem zatokowym duże znaczenie odgrywa również zwolnienie częstości pracy serca osiągnięte za pomocą beta-adrenolityków i iwabradyny. U chorych z HFrEF i migotaniem przedsionków w celu właściwej kontroli częstości rytmu równoległe z beta-adrenolitykiem można stosować digoksynę, choć brakuje przekonujących badań klinicznych na ten temat.

Celem podawania leków moczopędnych jest zmniejszenie objawów zastoju w HF (I klasa zaleceń wg aktualnych wytycznych PTK z 2016 r.), jakkolwiek brakuje dowodów ich korzystnego wpływu na rokowanie u tych pacjentów [2].

Problemy terapeutyczne HFrEF

Mimo rekomendacji ESC/PTK dotyczących stosowania maksymalnie tolerowanych dawek leków w terapii HF badania rejestrowe wciąż ukazują ich niedostateczne dawkowanie. W Europie w badaniu QUALIFY obejmującym 7092 pacjentów z przewlekłą HF mniej niż 2/3 z nich (65,7%) było leczonych inhibitorami ACE, a główny powód braku leczenia stanowiła nietolerancja leku (w kolejności malejącej: kaszel, niedociśnienie i pogorszenie czynności nerek). U 21,5% pacjentów stosowano ARB. Leki beta-adrenolityczne zalecono u 86,7% pacjentów. Najczęstszymi przyczynami niezastosowania beta-adrenolityku była ich nietolerancja (36,3%) (nasilenie astmy/przewlekła obturacyjna choroba płuc [COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*], niedociśnienie i zmęczenie) lub brak wskazań do leczenia (35,3%). Duży odsetek pacjentów (69,3%) otrzymywał MRA. Oprócz stosowania poszczególnych grup lekowych ważne jest również wdrożenie docelowych dawek. W rejestrze oceniono liczbę chorych osiągających dawkę docelową bądź co najmniej 50% tej dawki. Najczęściej dawkę docelową i co najmniej 50% dawki osiągnęto w przypadku stosowania MRA (odpowiednio 70,8% i 99,1% chorych) oraz u pacjentów otrzymujących inhibitor ACE (odpowiednio u 27,9% i 63,3%). W grupie leczonej beta-adrenolitykiem pacjenci otrzymywali: dawkę docelową — 14,8%, co najmniej 50% dawki — 51,8%. Z kolei u chorych otrzymujących ARB dawkę docelową osiągnięto u 6,9%, a dawkę większą lub równą 50% u 39,5% chorych. Nieco lepsze wartości uzyskano u chorych przyjmujących iwabradynę; dawkę docelową otrzymało 26,6% chorych, a co najmniej 50% dawki — 86,4% [12].

Podobnie, a nawet gorzej zalecenia są implementowane w Stanach Zjednoczonych. W rejestrze CHAMP-HF (*Change the Management of Patients With Heart Failure*), do którego włączono 3518 pacjentów leczonych ambulatoryjnie z powodu HFrEF, 27% nie otrzymywało inhibitora ACE/ARB/ARNI, 33% nie otrzymywało beta-adrenolityku, a aż u 67% nie włączono do terapii MRA. Ponadto tylko nieliczni pacjenci otrzymywali docelowe dawki leków (17% — inhibitor ACE/ARB, 14% — ARNI, 28% — beta-adrenolityk). Wyjątek stanowiły leki z grupy MRA, które w zalecanej dawce przyjmowało 77% chorych. Tylko 1% chorych otrzymywał wszystkie zalecane leki w rekomendowanych dawkach. Starszy wiek, niższe ciśnienie tętnicze, wyższa klasa według *New York Heart Association* (NYHA), niewydolność nerek i przebyta w ostatnim czasie hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF wpływały na niedostateczne przyjmowanie leków [13].

Pacjent z HFmrEF i z HFpEF

W wytycznych ESC/PTK z 2016 roku nie sprecyzowano jednoznacznie zasad farmakoterapii w populacji pacjentów z HFmrEF i HFpEF. U chorych z objawami zastoju zaleca się stosowanie diuretyków (I klasa zaleceń). W obu grupach pacjentów — zarówno HFmrEF, jak i HFpEF — w wytycznych zaleca się ocenę obecności chorób współistniejących, które powinny być leczone istniejącymi bezpiecznymi i skutecznymi metodami w celu zmniejszenia objawów, poprawy samopoczucia i/lub rokowania.

Niemniej dość często w leczeniu chorób towarzyszących np. nadciśnienia tętniczego stosuje się u tych chorych klasyczne leki modyfikujące przebieg HF, zalecane w leczeniu HFrEF. Brakuje jednak randomizowanych badań klinicznych potwierdzających skuteczność takiego postępowania.

Zastosowanie inhibitora ACE/ARB

Ocenę skuteczności inhibitora ACE/ARB przeprowadzono na podstawie badań rejestrowych. W badaniu CHART-2 zastosowanie inhibitora ACE/ARB miało podobnie korzystny wpływ na rokowanie u pacjentów z HFmrEF i HFrEF, ale wartości te nie osiągnęły znamienności statystycznej. Z kolei w rejestrze *SwedeHF* leki z grupy inhibitorów ACE i ARB u chorych z HFmrEF skutecznie obniżały ryzyko zgonu niezależnie od etiologii — zarówno w przypadku

etiologii niedokrwiennej, jak i nieniedokrwiennej (odpowiednio HR 0,67, CI 0,56–0,80; $p < 0,001$ i HR 0,59, CI 0,48–0,72; $p < 0,001$). Tej zależności nie obserwowano u chorych HFpEF [10].

Powyższe spostrzeżenia potwierdzono w analizie *post-hoc* badania CHARM (*Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*), w którym leczenie kandesartanem w grupie chorych z HFmrEF, podobnie jak u pacjentów z HFrEF, powodowało istotną statystycznie poprawę punktu końcowego (zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF) w przypadku podawania kandesartanu w porównaniu z placebo (HR 0,82, CI 0,75–0,91; $p < 0,001$ i HR 0,76, CI 0,61–0,96; $p = 0,02$, odpowiednio). Zależności tych nie obserwowano w grupie z HFpEF (HR 0,95; $p = 0,57$).

Zastosowanie MRA

W pełnej analizie badania TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist*) w obserwacji 3,3-letniej w grupie 3444 pacjentów z HFmrEF/HFpEF i EF wynoszącą co najmniej 45% leczenie spironolaktonem nie redukowało złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, przerwane zatrzymanie krążenia, hospitalizacja z powodu HF) (HR 0,89, CI 0,77–1,04; $p = 0,14$). Jednak w ocenie punktów drugorzędowych zastosowanie spironolaktonu wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem liczby hospitalizacji z powodu HF (odpowiednio 12% vs. 14,2%; HR 0,83, 95% CI 0,69–0,99; $p = 0,04$). Co więcej, analiza *post hoc* badania wykazała u pacjentów z HFmrEF (EF 45–49%) zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego, ale nie wtedy, gdy EF przekraczała 60% (LVEF < 50%: HR 0,72; LVEF $\geq 60\%$: HR 0,97; $p = 0,046$) [14].

Antagonista receptora angiotensyny i inhibitor neprylizyny

Zastosowanie ARNI w grupie z objawową HF i EF wynoszącą co najmniej 45% oceniono w badaniu PARAGON-HF (*Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction*). O ile w całej badanej populacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do złożonego punktu końcowego (całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF i zgon z przyczyn CV) między grupą otrzymującą ARNI a grupą otrzymującą walsartan (HR 0,87; 95% CI 0,75–1,01; $p = 0,06$), o tyle analiza w podgrupach

dowodła, że stosowanie ARNI może przynieść korzyść u chorych z HFmrEF (HR 0,78, CI 0,64–0,95) i u kobiet (HR 0,73, CI 0,59–0,90) [15].

Leki beta-adrenolityczne

W większości przeprowadzonych badań udowodniono, podobnie jak w HFrEF, korzystny wpływ beta-adrenolityków w grupie z HFmrEF. W badaniu CHART-2, podobnie jak w HFrEF, zastosowanie beta-adrenolityków wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności u pacjentów z HFmrEF (HR 0,57, CI 0,37–0,87; $p = 0,010$), ale nie u pacjentów z HFpEF. Podobnie w rejestrze *SwedeHF* zastosowanie beta-adrenolityków prowadziło do zmniejszenia rocznej śmiertelności u chorych z HFmrEF i z IHD (HR 0,74, CI 0,59–0,92; $p = 0,01$), ale nie w populacji z HFmrEF bez IHD (HR 0,99, CI 0,78–1,26; $p = 0,94$). Podobnie nie obserwowano tej zależności u chorych z HFpEF [10].

Ponadto korzyści ze stosowania beta-adrenolityków u pacjentów z HFmrEF potwierdzono w metaanalizie 11 randomizowanych badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Leki beta-adrenolityczne zmniejszały śmiertelność całkowitą w rytmie zatokowym we wszystkich kategoriach EF z wyjątkiem pacjentów z HFpEF (dla HFrEF $p = 0,001$, dla HFmrEF $p = 0,042$) [16].

Wyniki przedstawionych wyżej badań wskazują pośrednio, że leczenie pacjentów z HFmrEF powinno być zbliżone do HFrEF. Brakuje jednak badań klinicznych na większej i zróżnicowanej grupie chorych obejmujących grupę HFmrEF. Z kolei leczenie HFpEF pozostaje niesprecyzowane. W leczeniu tej grupy chorych podkreśla się odpowiednią terapię chorób towarzyszących do których należy m.in. nadciśnienie tętnicze czy migotanie przedsionków. Nie jest znana optymalna strategia dla osób z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą HFpEF. Zgodnie z wytycznymi PTK dotyczącymi leczenia nadciśnienia tętniczego w terapii tych chorych można zastosować leki z grupy — inhibitor ACE/ARB, LBA, MRA — spironolakton, eplerenon [2].

NOWE LEKI W LECZENIU HF

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2, *sodium-glucose co-transporter 2*; tzw. **flozyny**, do których należą empagliflozyna, kanagliflozyna i dapagliflozyna) to grupa leków stosowanych początkowo w leczeniu cukrzycy typu 2. Leki te

prowadzą do zwiększenia wydalania glukozy oraz sodu z moczem. Tym samym wywierają korzystny wpływ, normalizując glikemię i usuwając nadmiar sodu. Powyższy korzystny wpływ w grupie pacjentów z HFrEF udowodniono w badaniach dotyczących dapagliflozyny (DECLERE-TIMI [Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events]) i dotyczących empagliflozyny (EMPA-REG [Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients]).

KONSENSUS ESC 2019

Zalecenia z 2016 roku uzupełniono o opinię ekspertów ESC zaprezentowaną w 2019 roku (konsensus ESC).

Zmiany dotyczące leczenia HFrEF

W najnowszych rekomendacjach ESC wskazuje się na możliwość wczesnego włączenia ARNI, nawet jako pierwszego leku blokującego układ RAA, zamiast włączenia inhibitora ACE/ARB u chorych z HF rozpoznaną *de novo* lub u chorych z przebyłym zaostrzeniem przewlekłej HF. Bezpieczeństwo takiego postępowania potwierdzono w badaniach TRANSITION (Comparison of Pre- and Post-discharge Initiation of LCZ696 Therapy in HFrEF Patients After an Acute Decompensation Event) oraz PIONEER-HF. W badaniu TRANSITION, do którego włączono 1002 chorych z zaostrzeniem HF, porównywano efekty włączenia ARNI podczas hospitalizacji oraz już po opuszczeniu szpitala przez pacjentów. W badaniu tym nie wykazano istotnych różnic pod względem częstości występowania hiperkaliemii, hipotensji, zaostrzenia HF czy niewydolności nerek, co potwierdziło bezpieczeństwo stosowania tych leków. Celem badania PIONEER-HF była natomiast ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ARNI u chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia HF. Badaną grupę składającą się 881 chorych z HF (z których u 34% rozpoznano HF *de novo*, a 54% nie przyjmowało wcześniej inhibitora ACE ani ARB) podzielono losowo na dwie grupy (chorzy otrzymujący ARNI *vs.* chorzy otrzymujący enalapril). Efektywność kliniczną oceniono na podstawie zmian stężenia NT-proBNP po 4 i 8 tygodniach obserwacji. Istotnie większy spadek stężenia peptydu natriuretycznego obserwowano w grupie otrzymującej ARNI niż u chorych leczonych samym inhibitorem ACE (46,7% *vs.* 25,3%;

$p < 0,001$). Powyższe badania zdają się potwierdzać skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ARNI wśród chorych z zaostrzoną HF.

Leki wiążące potas

Według konsensusu zastosowanie patiomeru i ZS-9 można rozważać u chorych z HF i z niewydolnością nerek lub bez takiej niewydolności w celu opanowania hiperkaliemii. U wybranych chorych ta terapia pomoże we włączeniu odpowiednich dawek MRA i innych leków blokujących układ RAA.

Flozyny

W stanowisku ekspertów ESC podkreśla się również, że należy rozważyć zastosowanie flozyn u chorych z potwierdzoną chorobą układu CV lub u chorych obciążonych wysokim ryzykiem takiej choroby. Ponadto wyniki niedawno zakończonych badań DAPA-HF (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure) oraz EMPEROR-Reduced (EMPagliflozin outcome Trial in Patients With chronic heart Failure With Reduced Ejection Fraction) wskazują na korzyści ze stosowania flozyn w HF niezależnie od obecności cukrzycy typu 2. Wyniki te prawdopodobnie wyznaczą nowe kierunki zastosowanie flozyn u pacjentów z HF.

Leczenie HFmrEF

Zgodnie z tymi dokumentem ESC rekomenduje rozważnie zastosowania beta-adrenolityku, kandesartanu oraz spironolaktonu w grupie chorych z HFmrEF. Na zmianę tego stanowiska wpłynęły wyniki badań przedstawionych powyżej [15].

LECZENIE A ZMIENNOŚĆ EF

Zarówno w wytycznych ESC/PTK z 2016 roku, jak i w najnowszych rekomendacjach ESC z 2019 roku nie ma informacji dotyczących postępowania z chorymi, u których EF uległa poprawie, a więc zmieniła się kwalifikacja z HFrEF do HFmrEF/HFpEF lub z HFmrEF do HFpEF. Pewnej odpowiedzi na powyższe wątpliwości dostarcza badanie TRED-HF (Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy) z udziałem 51 chorych, u których po zastosowaniu typowego leczenia uzyskano poprawę EF powodującą przeniesienie pacjentów z grupy HFrEF do HFpEF, czemu

towarzyszyły ustąpienie objawów klinicznych oraz zmniejszenie stężenia NT-proBNP. W grupie tej dokonano randomizacji na dwie podgrupy — pacjentów, u których zaprzestano leczenia oraz pacjentów, u których kontynuowano dotychczasowe leczenie. W podgrupie, w której zaprzestano leczenia po 6 miesiącach obserwacji, aż u 44% chorych zaobserwowano pojawienie się objawów HF (zmniejszenie EF, zwiększenie wymiarów serca oraz wzrost NT-proBNP) [17].

Powyższe wyniki wskazują, że w grupie, w której zaobserwowano poprawę EF farmakoterapię HF powinno się kontynuować.

WNIOSKI

Niewydolność serca to złożona jednostka chorobowa, w której leczeniu należy uwzględnić typ choroby. O ile w wytycznych ESC/PTK z 2016 roku jednoznacznie określono sposób leczenia chorych z HFrEF, o tyle informacje dotyczące leczenia pacjentów z HFmrEF są ograniczone. Dopiero w konsensusie ekspertów ESC z 2019 roku wskazuje się na rozważnie zastosowania beta-arenolityku, kandesartanu oraz spironolaktonu w tej grupie z HFmrEF. W leczeniu pacjentów zarówno z HFmrEF, jak i z HFpEF podkreśla się adekwatne leczenie chorób towarzyszących, w tym nadciśnienia tętniczego, w przypadku którego optymalizację wartości ciśnienia osiąga się za pomocą leków blokujących układ RAA (inhibitory ACE, ARB, MRA) oraz beta-adrenolityków. Z praktycznego punktu widzenia wydaje się jednak, że jednorazowa kwalifikacja chorego do grupy HF nie jest zasadna. Trzeba pamiętać, że pacjenci, którzy w trakcie leczenia uzyskali poprawę EF i zmienili klasę HF, na przykład z HFrEF na HFpEF, stale wymagają optymalnej terapii farmakologicznej. Jej odstawienie bądź ograniczenie może prowadzić do pogorszenia funkcji lewej komory i odległego rokowania.

KONFLIKT INTERESÓW

Artykuł powstał we współpracy z Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.

PIŚMIENNICTWO

1. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(12): 1574–1585, doi: [10.1002/ejhf.813](https://doi.org/10.1002/ejhf.813), indexed in Pubmed: [28386917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28386917/).

2. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp de Cardiol (Engl Ed).* 2016; 69(12): 1167, doi: [10.1016/j.rec.2016.11.005](https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.11.005), indexed in Pubmed: [27894487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27894487/).
3. Farmakis D, Simitsis P, Bistola V, et al. Acute heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile, in-hospital management, and short-term outcome. *Clin Res Cardiol.* 2017; 106(5): 359–368, doi: [10.1007/s00392-016-1063-0](https://doi.org/10.1007/s00392-016-1063-0), indexed in Pubmed: [27999929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27999929/).
4. Tromp J, Khan MAF, Mentz RJ, et al. Biomarker profiles of acute heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(7): 507–517, doi: [10.1016/j.jchf.2017.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.04.007), indexed in Pubmed: [28624483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28624483/).
5. Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, et al. TIME-CHF investigators. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17(10): 1006–1014, doi: [10.1002/ejhf.414](https://doi.org/10.1002/ejhf.414), indexed in Pubmed: [26472682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472682/).
6. Guisado-Espartero ME, Salamanca-Bautista P, Aramburu-Bodas Ó, et al. RICA investigators group. Heart failure with mid-range ejection fraction in patients admitted to internal medicine departments: Findings from the RICA Registry. *Int J Cardiol.* 2018; 255: 124–128, doi: [10.1016/j.ijcard.2017.07.101](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.101), indexed in Pubmed: [29305104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305104/).
7. Gómez-Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela Román A, et al. Red Española de Insuficiencia Cardiaca researchers (REDINSCOR II). Mid-range ejection fraction does not permit risk stratification among patients hospitalized for heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017; 70(5): 338–346, doi: [10.1016/j.rec.2016.11.016](https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.11.016), indexed in Pubmed: [28011188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28011188/).
8. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(20): 2476–2486, doi: [10.1016/j.jacc.2017.08.074](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.074), indexed in Pubmed: [29141781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29141781/).
9. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail.* 2017; 10(6), doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875), indexed in Pubmed: [28615366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28615366/).
10. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(10): 1258–1269, doi: [10.1002/ejhf.807](https://doi.org/10.1002/ejhf.807), indexed in Pubmed: [28370829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28370829/).
11. Rastogi A, Novak E, Platts AE, et al. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(12): 1597–1605, doi: [10.1002/ejhf.879](https://doi.org/10.1002/ejhf.879), indexed in Pubmed: [29024350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024350/).
12. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, et al. QUALIFY Investigators. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(5): 514–522, doi: [10.1002/ejhf.510](https://doi.org/10.1002/ejhf.510), indexed in Pubmed: [27095461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27095461/).
13. Greene SJ, Butler J, Albert N, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(4): 351–366, doi: [10.1016/j.jacc.2018.04.070](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.070), indexed in Pubmed: [30025570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30025570/).
14. Solomon SD, Claggett B, Lewis E, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015; 37(5): 455–462, doi: [10.1093/eurheartj/ehv464](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv464), indexed in Pubmed: [26374849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26374849/).
15. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society

- of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(10): 1169–1186, doi: [10.1002/ejhf.1531](https://doi.org/10.1002/ejhf.1531), indexed in Pubmed: [31129923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31129923/).
16. Lopatin Y. Heart failure with mid-range ejection fraction and how to treat it. *Card Fail Rev.* 2018; 4(1): 9–13, doi: [10.15420/cfr.2018:10:1](https://doi.org/10.15420/cfr.2018:10:1), indexed in Pubmed: [29892469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29892469/).
17. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019; 393(10166): 61–73, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X), indexed in Pubmed: [30429050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30429050/).

Przerost lewej komory u chorych na przewlekłą chorobę nerek

Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients

Michalina Zagańczyk-Bączek¹, Michał Bączek¹, Iwona Gorczyca^{2, 3},
Beata Wożakowska-Kapton^{2, 3}, Andrzej Jaroszyński¹

¹Klinika Nefrologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach

²Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

³Klinika Kardiologii i Elektroterapii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach

STRESZCZENIE

Przerost mięśnia lewej komory serca (LVH) jest częstym zjawiskiem wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD) oraz stanowi istotny czynnik ryzyka zgonu chorych z tej grupy. Ważnym aspektem w tej grupie pacjentów jest kontrola czynników ryzyka rozwoju LVH, takich jak nadciśnienie tętnicze czy niedokrwistość. Warto zwrócić uwagę na to, że u pacjentów z CKD, a szczególnie w schyłkowym stadium (ESRD), diagnostyka LVH jest trudniejsza niż w populacji ogólnej. Należy także mieć na uwadze występowanie różnic w interpretacji zapisu elektrokardiogramu u pacjentów z ESRD, co dotyczy zwłaszcza zmian amplitudy załamek spowodowanej między innymi zmianami wolemii podczas zabiegu hemodializy oraz zaburzeniami gospodarek elektrolitowej oraz kwasowo-zasadowej. Najlepszą metodą leczenia nerkozastępczego jest zabieg przeszczepienia nerki, którego przeprowadzenie ma jednocześnie duży wpływ na regresję LVH w tej grupie chorych. Ze względu na to, że LVH jest silnym czynnikiem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z CKD, ważne są jego profilaktyka, wczesna diagnostyka oraz adekwatne i intensywne leczenie.

Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (3), 166–174

Słowa kluczowe: przerost lewej komory,
przewlekła choroba nerek

ABSTRACT

Left ventricular hypertrophy (LVH) is a common phenomenon among patients with chronic kidney disease (CKD) and is a significant risk factor for death in this group of patients. An important aspect in patients with CKD is the control of LVH risk factors such as hypertension and anaemia. It is worth noting that in patients with CKD and especially end-stage renal disease (ESRD) the diagnosis of LVH is more difficult than in general population. It should also be borne in mind that there are differences in the interpretation of the electrocardiogram in patients with ESRD, especially changes in the wave amplitude caused by changes in volemia during hemodialysis, electrolyte and acid-base disturbances. The best method of renal replacement therapy is kidney transplantation, which has a large impact on LVH regression in this group of patients. Due to the fact that LVH is a strong risk factor for cardiovascular death in patients with CKD, its prevention, early diagnosis, and adequate and intensive treatment are important.

Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (3), 166–174

Key words: left ventricular hypertrophy, chronic kidney disease

Adres do korespondencji:

lek. Michalina Zagańczyk-Bączek
Klinika Nefrologii

Wojewódzki Szpital Zespołowy w Kielcach

ul. Grunwaldzka 45, 25–001 Kielce

e-mail: zaganczyk.michalina@gmail.com

WPROWADZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną śmierci chorych na przewlekłą chorobę nerek (CKD) [1]. Silnym, niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu w schyłkowym stadium (ESDR, *end-stage renal disease*) CKD jest przerost lewej komory serca (LVH, *left ventricular hypertrophy*). Jest on częstym zjawiskiem w tej grupie chorych, a częstość jego występowania zwiększa się w miarę progresji CKD, dochodząc nawet do 70% u pacjentów rozpoczynających dializy. Przerost lewej komory serca prowadzi do rozwoju zastoinowej niewydolności serca, dysfunkcji rozkurczowej, zaburzeń rytmu serca oraz występowania nagłej śmierci sercowej w populacji pacjentów z CKD [2, 3]. Przebudowa mięśnia lewej komory serca następuje już we wczesnych stadiach CKD. Wykazano, że nawet u chorych z niektórymi postaciami kłębuszkowych zapaleń nerek z prawidłową ich funkcją wydalniczą i bez nadciśnienia tętniczego dochodzi do remodelingu i upośledzenia funkcji rozkurczowej lewej komory serca [4].

Biorąc pod uwagę częstość występowania LVH oraz znaczenie kliniczne, wczesna diagnostyka, kontrolowanie czynników ryzyka oraz włączenie odpowiedniego leczenia są kluczowe w poprawie rokowania oraz jakości życia u pacjentów z CKD.

PRZYCZYNY PRZEROSTU LEWEJ KOMORY W CKD

Przerost lewej komory serca stanowi reakcję adaptacyjną mięśnia sercowego na zwiększone jego obciążenie spowodowane przeciążeniem objętościowym i/lub ciśnieniowym. Występujące u większości pacjentów z CKD nadciśnienie tętnicze oraz zwiększona sztywność naczyń krwionośnych, związana z ich kalcyfikacją, prowadzą do przeciążenia ciśnieniowego mięśnia sercowego, powstawania nowych miocytów oraz włóknienia śródmiąższu [1, 4]. W tym przypadku dochodzi do przerostu koncentrycznego mięśnia lewej komory serca i pogrubienia jej ścian bez powiększenia wymiarów wewnętrznych, co skutkuje obniżeniem podatności rozkurczowej mięśnia sercowego oraz zwiększa się ryzyko jego niedokrwienia. Za wzrost ciśnienia rozkurczowego lewej komory oraz jej przeciążenie objętościowe odpowiadają między innymi wtórne do obniżonej funkcji nerek niedokrwistość oraz retencja sodu i wody. Stan ten prowadzi z kolei do powstania ekscentrycznego przerostu mięśnia lewej komory, cechującego się pogrubieniem jej ścian z jednocześnie powiększeniem jej promienia wewnętrznego [1, 5, 6]. Następstwem przerostu mięśnia sercowego jest

aktywacja szlaków prowadzących do jego włóknienia, skutkującego zaburzeniami funkcji skurczowej i rozkurczowej, rozwojem kardiomiopatii rozstrzeniowej, niewydolności serca oraz arytmii komorowych [1].

Chorobą powszechnie występującą wśród pacjentów z CKD, a jednocześnie stanowiącą czynnik ryzyka rozwoju przerostu jest nadciśnienie tętnicze. W badaniu służącym ocenie 175 pacjentów z CKD ze średnią wartością szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) 25,5 ml/min, w którym LVH zdefiniowano jako masę lewej komory mięśnia sercowego (LVMI, *left ventricular myocardial mass*) przekraczającą od 131 g/m² u mężczyzn i 100 g/m² u kobiet, wykazano, że wzrost ciśnienia tętniczego o 5 mm Hg wiązał się z 3-procentowym wzrostem ryzyka wystąpienia LVH ($p = 0,0018$), podobnie jak obniżenie klirensu kreatyniny o każde 5 ml/min ($p = 0,0094$) [7].

Jedną z ważniejszych przyczyn prowadzących do remodelingu lewej komory serca to niedokrwistość. Odpowiedzią układu krążenia na zmniejszenie stężenia hemoglobiny jest obniżenie oporu naczyniowego, a co za tym idzie — zmniejszenie obciążenia następczego. Jest to wynikiem zmniejszenia lepkości krwi, wzrostem wydzielania tlenu azotu oraz wazodylatacyjnym działaniem hipoksji. Jednocześnie poprzez zwiększenie powrotu żylnego dochodzi do wzrostu obciążenia wstępnego. Zjawiska te prowadzą do wzrostu pojemności minutowej. W dłuższym czasie skutkuje to jednak pogrubieniem mięśnia lewej komory oraz jej poszerzeniem i prowadzi do niewydolności serca [8]. Ocenia się, że u chorych na CKD mięsień sercowy jest bardziej podatny na zmiany hemodynamiczne w przebiegu niedokrwistości niż w populacji osób zdrowych, a zmiany te ujawniają się przy wyższym stężeniu hemoglobiny [9]. W badaniu przeprowadzonym przez Levin i wsp. [7] wykazano, że spadek stężenia hemoglobiny o każde 10 g/l zwiększał ryzyko LVH o 6% ($p = 0,0062$).

Czynnikami wpływającym na rozwój LVH jest także obecność przetok tętniczo-żylnych (AVF, *arterio-venous fistulas*), czyli bezpośrednich połączeń naczyń żylnego z tętniczym, u chorych w ESRD. Wytworzenie AVF skutkuje przeciążeniem objętościowym mięśnia sercowego, zmniejszeniem naczyniowego oporu obwodowego, a w związku z tym — obciążenia następczego oraz zwiększeniem obciążenia wstępnego, co skutkuje wzrostem rzutu serca oraz masy lewej komory. Wyniki niektórych, chociaż nie wszystkich, badań sugerują, że zamknięcie AVF u chorych po przeszczepieniu nerki skutkuje zmniej-

szeniem LVH mimo występującego jednocześnie wzrostu skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego [10, 11].

Występujące w CKD aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) i przewlekła hiperaldosteronemia są czynnikami nasilającymi retencję wody i sodu w organizmie. Poprzez działanie angiotensyny II i aldosteronu dochodzi do pobudzenia proliferacji fibroblastów, wzmożonej produkcji kolagenu prawdopodobnie poprzez wzmożenie wydzielania czynników wzrostu takich jak transformujący czynnik wzrostu beta ($TGF-\beta$, *transforming growth factor beta*). Skutkiem tych zjawisk jest włóknienie mięśnia sercowego. Stopień LVH może być związany z polimorfizmem genu enzymu kowertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) — wykazano, że homozygoty DD cechują się zwiększonym wytwarzaniem angiotensyny typu 2 (ATII) i większą skłonnością do rozwoju LVH [12].

Na wzrost ryzyka wystąpienia LVH wpływa także zwiększona sztywność naczyń spowodowana przez ich kalcyfikację bądź zaburzenia rozkurczu. Dowiedziono, że podwyższone stężenie sodu (> 135 mmol/l) upośledza wydzielanie tlenu azotu przez komórki śródbłonka [2]. Przerost lewej komory serca występuje z większą częstotnością u pacjentów z ESRD poddawanych hemodializom (HD), u których jest obecna kalcyfikacja naczyń w porównaniu z chorymi, u których kalcyfikacja nie występuje (odpowiednio 70% vs. 50,2%; $p = 0,001$) [13].

Za jeden z czynników ryzyka rozwoju LVH uważa się również nadmierną aktywację współczulną, a wysokie osoczowe stężenie noradrenaliny są związane ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym i śmiertelnością u chorych dializowanych. Leki hipotensyjne obniżające aktywność współczulną skuteczniej niż inne leki hipotensyjne wpływają na zmniejszenie masy lewej komory serca [14].

Obecność podwyższonych osoczowych stężeń parathormonu (PTH) u pacjentów z CKD, a szczególnie u chorych w ESRD, wpływa negatywnie na metabolizm mięśnia sercowego. Kardiotoksyczny wpływ PTH jest głównie skutkiem aktywacji fibroblastów, co prowadzi do odkładania włókien kolagenowych i włóknienia kardiomiocytów. Podwyższone stężenie fosforu, niezależnie od wydolności nerek, jest związane ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. W licznych badaniach wykazano związek hiperfosfatemii z ryzykiem zgonu, zawału serca czy niewydolności mięśnia sercowego [15]. W przeprowadzonym przez Chue i wsp. [16] jednośrodkowym badaniu udowodniono niezależny związek między stę-

żeniem fosforu w osoczu a LVMI u 208 pacjentów z CKD w stadium G2–G4.

Istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój LVH u chorych na CKD jest również nasilający się wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej wzrost osoczowego stężenia czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23, *fibroblast growth factor 23*). Jest to hormon wydzielany głównie przez komórki kostne w odpowiedzi na przewlekłą retencję fosforanów, powodujący zwiększenie ich wydalania z moczem oraz spadek produkcji 1,25-dihydroksywitami-
miny D3. Podwyższone stężenie FGF23 jest związane ze zwiększeniem LVMI, stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju LVH oraz zgonu u chorych w ESRD, a także odpowiada za zmniejszenie reaktywności naczyń oraz wzrost sztywności aorty [17].

W swojej pracy Krieger i wsp. [18] uważają, że występowanie kwasicy metabolicznej u chorych na CKD może bezpośrednio nasilać wydzielanie FGF23 przez komórki kostne. Autorzy ci wykazali w modelu doświadczalnym, że kwasica metaboliczna była związana z wydzielaniem większych ilości FGF23 oraz większą ekspresją FGF-23 RNA niż miało to miejsce w środowisku o neutralnym pH [18]. W badaniu przeprowadzonym przez Milovanova i wsp. [19], służącym ocenie 120 pacjentów z CKD w stadium G3–G5 bez cukrzycy oraz bez klinicznej manifestacji choroby układu sercowo-naczyniowego, wykazano, że zwiększone stężenie FGF23 jest głównie związane z ekscentrycznym LVH ($p < 0,05$).

Warto również wspomnieć o nieklasycznych czynnikach ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym LVH, do których należy asymetryczna dimetyloarginina (ADMA, *asymmetric dimethylarginine*), której podwyższone stężenia można obserwować w CKD. Wzrost wartości ADMA u chorych na CKD wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego, miażdżycy, a także prawdopodobnie wpływa na rozwój nadciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych preparatami erytropoety-
ny [20, 21]. Wzrost osoczowych stężeń ADMA u pacjentów dializowanych jest związany z zaburzeniami uwalniania i zmniejszoną aktywnością tlenu azotu, co może prowadzić do zwiększonej sztywności aorty, a to z kolei ma związek ze wzrostem obciążenia następczego, w konsekwencji zaś może skutkować rozwojem LVH [22, 23].

DIAGNOSTYKA PRZEROSTU LEWEJ KOMORY

Diagnostyka LVH w populacji pacjentów z ESRD jest trudniejsza w populacji ogólnej. Elektrokardiografia

(EKG) jest najprostszą i najszybszą metodą służącą diagnostyce LVH. Cechuje ją wysoka swoistość, ale niestety niska czułość badania nie pozwala na wykluczenie LVH i obecnie nie zaleca się wykorzystania tej metody w wykluczeniu LVH, szczególnie u pacjentów w trakcie dializoterapii, ze względu na wpływ zabiegu HD na amplitudę załamek, zwłaszcza załamek R oraz zespołów QRS, wywołanych najprawdopodobniej względną hipowolemią w trakcie zabiegu HD i po nim. Wzrost amplitudy załamek R po zabiegu HD dotyczy, jak wynika z badań, od 56% do 100% pacjentów. Zmiana amplitudy załamek jest spowodowana współwystępowaniem wielu czynników, oprócz zmian wolemii — między innymi zmianami stężeń elektrolitów, hemoglobiny, parametrów gospodarki kwasowo-zasadowej. Zmiany te znacznie obniżają wartość predykcyjną EKG w tej grupie chorych [24, 25]. Ze względu na swoją dostępność oraz dużą wartość diagnostyczną echokardiografia jest najczęściej stosowaną metodą oceny masy mięśnia sercowego. Badanie echokardiograficzne pozwala ocenić LVH na podstawie pomiaru grubości ścian i szerokości jej jam. Zastosowanie techniki *M-mode* oraz dwuwymiarowej (2D, *two-dimensional*) prowadzi do zawyżenia masy lewej komory w porównaniu z ocenioną w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) u pacjentów z ESRD [26]. Istotny wpływ na wynik badania echokardiograficznego ma również wypełnienie łóżyska naczyniowego u pacjentów dializowanych. W przeprowadzonych dotychczas badaniach zaobserwowano zmniejszenie oszacowanej masy lewej komory u pacjentów tuż po zabiegu HD w porównaniu z oceną przeprowadzoną w kolejnej dobie po dializie. Ponadto zmienność masy lewej komory w echokardiografii jest większa u pacjentów po dializie niż w przypadku oceny za pomocą MRI [27]. Mimo powyższych ograniczeń pomiarów liniowych wartość prognostyczna tej techniki pozostaje najlepiej udokumentowana. Przerost lewej komory serca można rozpoznać na podstawie badania echokardiograficznego, gdy stosunek LVMI do powierzchni ciała (*BSA, body surface area*) wynosi powyżej 95 g/m² u kobiet i ponad 115 g/m² u mężczyzn. U pacjentów z CKD kryteria rozpoznania LVH nie różnią się od stosowanych w populacji ogólnej. Zaleca się, aby ocena echokardiograficzna była przeprowadzona dzień po zabiegu HD [28].

„Złoty standard” oceny wymiarów lewej komory stanowi badanie metodą MRI, pozwalające ocenić masę, objętość, typ przerostu mięśnia sercowego (koncentryczny, ekscentryczny, asymetryczny) oraz zaawansowanie pro-

cesu włóknienia. Niestety, zastosowanie gadolinowego środka kontrastowego u pacjentów z CKD jest związane z ryzykiem wywołania nerkopochodnego włóknienia układowego i, zgodnie z zaleceniami amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), należy unikać jego stosowania u chorych z GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² (wg *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD]) [29].

Ugruntowaną pozycję w prognozowaniu i stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji chorych w ESRD mają peptydy natriuretyczne, peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) oraz N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*). Jednak nadal bardzo trudnym zadaniem pozostaje określenie granicy normy, powyżej której jest uzasadniona dalsza ocena funkcji lewej komory i ryzyka sercowo-naczyniowego [30].

KLINICZNE KONSEKWENCJE ZWIĘKSZENIA MASY LEWEJ KOMORY W CKD

Przerost lewej komory serca ma wysoką wartość prognostyczną u chorych w ESRD i jest prawdopodobnie jednym z najsilniejszych czynników predykcyjnych ryzyka zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych u chorych w ESRD. W badaniu przeprowadzonym przez Zoccali i wsp. [31] wykazano, że poziom wzrostu LVMI był większy u chorych w trakcie HD, którzy zmarli (średnio 0,25 g/m^{2,7}/mies.) w okresie przedłużonej obserwacji niż u chorych, którzy przeżyli (0,15 g/m^{2,7}/mies.). Odnotowano także wyższe relatywne ryzyko zgonu przy wartości przyrostu LVMI powyżej 75. centyla niż u chorych z Δ LVMI poniżej 25. centyla. W badaniu przeprowadzonym przez Parfrey i wsp. [32], służącym ocenie 432 chorych rozpoczynających dializoterapię poddanych badaniu echokardiograficznemu po roku jej wykonywania, dowiedziono, że średni czas do rozwinięcia niewydolności serca u chorych wykazujących cechy koncentrycznego LVH wynosił 38 miesięcy i był krótszy niż u chorych z prawidłowym wynikiem badania echokardiograficznego. U chorych z LVH odsetek zgonów z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego wynosił 63% w porównaniu do 50% w grupie bez przerostu [32]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Chatterjee i wsp. [33], do której włączono 27 141 pacjentów, wykazano, że częstość występowania częstoskurczów nadkomorowych w grupie pacjentów z LVH wynosiła 11,1% w porównaniu z 1,1% u pacjentów bez przerostu lewej komory ($p < 0,001$).

U pacjentów z LVH stwierdzono 3,4 razy wyższe ryzyko rozwinęcia się częstoskurczu nadkomorowego niż wśród pacjentów bez LVH [33].

Przerost mięśnia lewej komory jest także związany z remodelingiem elektrofizjologicznym, który ma swoje odzwierciedlenie w nieprawidłowościach w badaniu EKG, między innymi w postaci zaburzeń repolaryzacji. Wykazano, że przerost mięśnia sercowego wiąże się z wydłużeniem repolaryzacji, a wielkość kąta jest skorelowana z grubością mięśnia lewej komory. Kąt QRS-T jest silnym, niezależnym i niezawodnym czynnikiem prognostycznym umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w różnych populacjach, w tym u pacjentów hemodializowanych [34, 35].

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU LVH U CHORYCH NA CKD

Regresję przerostu mięśnia sercowego można osiągnąć, stosując działania nefarmakologiczne oraz farmakologiczne. Wśród tych pierwszych ważną rolę pełnią normalizacja wolemii oraz ograniczenie spożycia sodu. Duże znaczenie w kontrolowaniu przewodnienia i ciśnienia tętniczego u chorych dializowanych pełni adekwatna dializoterapia polegająca nie tylko na zapewnieniu określonej dawki dializy, ale również na utrzymywaniu optymalnej masy ciała pacjenta, unikaniu nadmiernych przyrostów masy ciała w okresie międzydializacyjnym, zapewnieniu odpowiedniego czasu trwania zabiegu HD oraz preferowanie technik wysokoprzepływowych, takich jak hemodiafiltracja. W badaniu przeprowadzonym przez Culleton i wsp. [36] wykazano znaczne ograniczenie LVH u chorych, u których stosowano częste nocne dializy (6–8-godz. domowe dializy 4–6 ×/tydz.) w porównaniu z poddawanymi konwencjonalnej dializoterapii. Chan i wsp. [37] udowodnili, że zmiana z konwencjonalnych na częste nocne dializy skutkuje obniżeniem średnich wartości ciśnienia tętniczego, zmniejszeniem oporu obwodowego, sztywności naczyń i aktywności współczulnej oraz spadkiem masy lewej komory. W badaniu, w którym porównywano wpływ konwencjonalnej HD z hemofiltracją na LVH, przeprowadzonym przez Alvestrand i wsp. [38], wykazano większy spadek LVMI w badaniu echokardiograficznym u pacjentów objętych randomizacją do grupy poddawanej zabiegom hemofiltracji niż u pacjentów w trakcie HD ($22 \pm 48 \text{ g/m}^2$ vs. $15 \pm 57 \text{ g/m}^2$). W badaniu przeprowadzonym przez Hassan i wsp. [39] udowodniono, że w celu obniżenia ryzyka wystąpienia LVH u chorych dializowanych otrzewnowo

(PD, *peritoneal dialysis*) należy dążyć do jak najmniejszego obciążenia glukozą otrzewnej, utrzymania prawidłowego poziomu nawodnienia oraz łagodzenia procesów zapalnych [39].

Zważywszy na wpływ podwyższonych stężeń fosforu oraz PTH na ryzyko sercowo-naczyniowe oraz występowanie LVH, ważną rolę pełni kontrola fosfatemii, którą można osiągnąć poprzez leczenie dietetyczne oraz farmakoterapię. Należy pamiętać, że przyswajalność fosforanów jest mniejsza z produktów pochodzenia roślinnego niż zwierzęcego (odpowiednio 20–50% vs. 40–60%) oraz że ich źródłem w pożywieniu są także dodatki do żywności. Stosowanie diety ubogiej w fosforany może jednak prowadzić do niedożywienia białkowego. W badaniu przeprowadzonym przez Moe i wsp. [40] wykazano, że źródło białka w diecie ma istotny wpływ na gospodarkę fosforanową u chorych na CKD, a tygodniowe stosowanie diety wegetariańskiej prowadziło do obniżenia stężeń fosforu oraz FGF23. Spośród leków wiążących fosforany w świetle przewodu pokarmowego wyróżnia się zawierające oraz niezawierające wapnia — sole lantanu oraz żywice jonowymiennie (sewelamer). W metaanalizie przedstawionej przez Jamal i wsp. [41] obejmującej 11 randomizowanych badań dowiedziono, że u pacjentów z CKD stosowanie preparatów niezawierających wapnia jest związane z 22-procentową redukcją całkowitej śmiertelności w porównaniu ze stosowaniem preparatów zawierających wapń. Istnieją jednak również metaanalizy niewykazujące przewagi stosowania soli lantanu oraz sewalameru nad preparatami zawierającymi wapń w obniżaniu ryzyka zgonu [42].

Przeprowadzono kilka metaanaliz, w ramach których oceniano wpływ leków hipotensyjnych na redukcję LVH. W pierwszych metaanalizach wykazano większą skuteczność inhibitorów ACE niż innych leków pierwszego rzutu (diuretyków, leków beta-adrenolitycznych oraz antagonistów wapnia) w zmniejszaniu masy oraz grubości ścian mięśnia sercowego. Jedynie diuretyki zmniejszyły wewnętrzną średnicę lewej komory [43]. W kolejnych metaanalizach jednak nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pod względem redukcji LVH między poszczególnymi lekami. W bezpośrednim porównaniu inhibitorów ACE z antagonistami wapnia stwierdzono prawie identyczne zmniejszenie LVH przez leki z obu grup [44].

W nowszej metaanalizie, obejmującej pięć klas leków hipotensyjnych, występowała istotna statystycznie różnica w redukcji LVH na korzyść antagonistów receptora AT1

dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blocker*) ($p = 0,004$). Wskaźnik masy lewej komory zmniejszył się o 13% w przypadku stosowania ARB, o 11% w przypadku podawania antagonistów wapnia, o 10% w przypadku leczenia inhibitorami ACE, o 8% w przypadku podawania leków moczopędnych i o 6% w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych [45]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Fagard i wsp. [46] jedynie przy bezpośrednim porównaniu beta-adrenolityku z ARB zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść leków z grupy ARB. Gdy zestawiono każdą klasę leków ze średnim wynikiem w przypadkach pozostałych klas, ponownie najmniej skuteczne okazały się beta-adrenolityki, natomiast największą redukcją LVH cechowały się ARB [46].

Według *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) preferowaną grupą leków hipotensyjnych u chorych dializowanych są leki blokujące układ RAA, gdyż zmniejszają stężenie osoczowej oraz tkankowej ATII, hamują aktywację współczulną, hamują włóknienie, zwiększają rezerwę wieńcową, poprawiają podatność dużych naczyń oraz funkcję śródbłonka [47]. W wielu badaniach wykazano, że u chorych dializowanych inhibitory ACE zmniejszają LVH oraz poprawiają przeżycie, a efekty te są niezależne od działania hipotensyjnego tych leków. Z metaanalizy przeprowadzonej przez Davina i wsp. [48] wynika, że stosowanie leków hamujących układ RAA u hemodializowanych chorych na CKD było związane z istotnym statystycznie zmniejszeniem masy lewej komory ($p < 0,001$).

W analizie siedmiu randomizowanych badań, w których oceniano wpływ stosowania spironolaktonu na mięsień sercowy u chorych na CKD przeprowadzonej przez Sun i wsp. [49], wykazano brak istotnej poprawy frakcji wyrzutowej ($p = 0,78$), jednak w porównaniu ze stosowaniem samego placebo zmniejszyły się LVM ($p = 0,03$) oraz całkowita śmiertelność ($p = 0,0005$), natomiast ryzyko hiperkaliemii było porównywalne w obu grupach ($p = 0,16$). Feniman-De-Stefano i wsp. [50], w niewielkim randomizowanym i przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu obejmującym hemodializowanych pacjentów, wykazali, że w grupie pacjentów przyjmujących spironolakton nastąpiła redukcja LVMI z $77 \pm 14,6 \text{ g/m}^{2,7}$ do $69 \pm 10,5 \text{ g/m}^{2,7}$ ($p < 0,04$), natomiast w grupie przyjmującej placebo obserwowano wzrost z $71 \pm 14,2 \text{ g/m}^{2,7}$ do $74 \pm 17,4 \text{ g/m}^{2,7}$. W badaniu tym nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy osoczowych stężeń jonów potasu w obu grupach. Mimo tego, ze względu na ryzyko hiperkaliemii, należy zachować

szczególną ostrożność podczas stosowania spironolaktonu w tej grupie chorych oraz stosować mniejsze dawki leku niż w populacji ogólnej [50].

Jak wspomniano wcześniej, znaczący wpływ na rozwój LVH u pacjentów w ESRD ma obecność AVF, między innymi poprzez wzrost obciążenia wstępnego. W badaniu służącym porównaniu 25 pacjentów z nieprawidłowo funkcjonującą AVF, u których dokonano zmiany dostępu naczyniowego na tunelizowany cewnik permanentny do HD, z grupą kontrolną złożoną z chorych z prawidłowo funkcjonującymi AVF wykazano zmniejszenie masy lewej komory z $225 \pm 55 \text{ g}$ do $206 \pm 51 \text{ g}$ ($p < 0,001$) oraz obniżenie wartości LVMI z $135 \pm 40 \text{ g/m}^2$ do $123 \pm 35 \text{ g/m}^2$ ($p < 0,001$). W grupie chorych, którym zamknięto AVF, zaobserwowano istotne zmniejszenie wymiaru rozkurczowego lewej komory serca, grubości przegrody międzykomorowej oraz poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory (wzrost z 56% do 59%) [51].

Najsukuteczniejszą z metod leczenia nerkozastępczego jest przeszczepienie nerki. W badaniu przeprowadzonym przez Ferreira i wsp. [52], w którym prospektywnie oceniono objęto pacjentów w ESRD poddanych zabiegowi transplantacji nerki wykazano spadek częstości występowania LVH w badaniu echokardiograficznym wykonanym przez zabiegiem oraz 12 miesięcy po zabiegu (odpowiednio 75% i 52,1%), jednak regresję LVH obserwowano tylko u tych pacjentów, u których stężenie kreatyniny po 12 miesiącach od przeszczepienia było mniejsze niż 2 mg/dl [52]. W wielu innych badaniach także potwierdzono pozytywny wpływ udanej transplantacji nerki na regresję LVH i poprawę funkcji lewej komory mięśnia sercowego. Jednym z takich badań jest to przeprowadzone przez Rigatto i wsp. [53], w którym obserwowano obniżenie LVMI z 161 g/m^2 po roku do 146 g/m^2 po 2 latach po przeszczepieniu nerki. Podobne wyniki uzyskali w swoim badaniu Vaidya i wsp. [54], w którym 57 chorych (54%) po przeszczepieniu nerki uzyskało redukcję LVM średnio o $37,2 \pm 31,3 \text{ g/m}^2$ ($p < 0,05$). Także w badaniu Dzemiżdź i wsp. [55], podczas którego analizowano retrospektywnie 30 biorców przeszczepu nerki, u 67% badanie echokardiograficzne przeprowadzone przed przeszczepieniem ujawniło cechy LVH, natomiast w kontrolnym badaniu przeprowadzonym po roku od zabiegu tylko u 37% [55].

Badania wskazują także, że na regresję przerostu u pacjentów po przeszczepieniu wpływa stosowane leczenie immunosupresyjne. W badaniu przeprowadzonym przez Hernández i wsp. [56] porównano wpływ zmiany stosowania leków z grupy inhibitorów kalcyneurny

(CNI, *calcineurin inhibitors*) na leki hamujące szlak kinazy mTOR (sirolimus i ewerolimus) na LVH. W badaniu echokardiograficznym zaobserwowano regresję LVH (redukcja LVMI z $62 \pm 22 \text{ g/m}^{2.7}$ do $55 \pm 20 \text{ g/m}^{2.7}$; $p = 0,003$) w grupie pacjentów, u których wprowadzono zmianę w terapii w stosunku do pacjentów nadal przyjmujących CNI. Liczba pacjentów, u których wykazano obniżenie LVMI, także była większa w grupie otrzymującej leki działające na szlak mTOR (53,3 vs. 29,3%) [56]. Podobnych wniosków dostarczają również badania przeprowadzone przez Paoletti i wsp. [57]; w grupie pacjentów, którym terapię zmieniono na sirolimus, odnotowano istotny statystycznie spadek LVMI w porównaniu z pacjentami przyjmującymi CNI.

Regresja LVH, wywołana przez działania zarówno farmakologiczne, jak i nefarmakologiczne, wiąże się ze wstecznym korzystnym remodelingiem elektrofizjologicznym. Istnieją badania potwierdzające korzystny wpływ regresji LVH na właściwości elektrofizjologiczne, co może się przekładać na poprawę rokowania w tej grupie chorych [58].

Trzeba podkreślić, że — zgodnie z wytycznymi *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) — pacjentom z CKD z towarzyszącą niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca czy bólem w klatce piersiowej powinno się zapewnić takie same standardy diagnostyki i leczenia, jak chorym z prawidłową funkcją nerek. Jednocześnie u tych chorych należy brać pod uwagę stopień wydolności nerek w kwestii oceny osoczowych stężeń troponiny T, BNP/NT-proBNP oraz dawkowania leków w przypadku zmiany czy rozszerzenia terapii farmakologicznej. Istnieje wiele badań wykazujących przewagę pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*) nad angioplastyką wieńcową w grupie chorych na CKD. Na wybór najwłaściwszej metody rewaskularyzacji wpływa wiele czynników, takich jak stan ogólny chorego czy przewidywalna długość życia [59]. Z wielu badań wynika, że stosowanie terapii resynchronizującej serca (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) u pacjentów z eGFR poniżej 60 ml/min oraz z przewlekłą niewydolnością serca prowadzi do poprawy funkcji zarówno lewej komory serca, jak i nerek. W związku z tym CRT powinna być oferowana pacjentom z CKD na takich samych zasadach, jak w populacji ogólnej [60].

PODSUMOWANIE

Ze względu na to, że LVH jest częstym zjawiskiem wśród pacjentów z CKD oraz stanowi istotny czynnik

ryzyka zgonu chorych z tej grupy, ważne są jego wczesna diagnostyka i intensywne, adekwatne leczenie. Ważnym aspektem jest także kontrola czynników ryzyka rozwoju LVH, takich jak nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość czy obecność wysokich osoczowych stężeń PTH i fosforu. Diagnostyka LVH w populacji pacjentów z ESRD jest trudniejsza niż w populacji ogólnej. U pacjentów z CKD, a zwłaszcza chorych w ESRD, należy zwrócić uwagę na różnice w interpretacji zapisu EKG, co szczególnie dotyczy zmian amplitudy załamek spowodowanej między innymi zmianami wolemii podczas zabiegu HD oraz zaburzeniami gospodarek elektrolitowej oraz kwasowo-zasadowej. „Złotym standardem” w diagnostyce LVH jest MRI mięśnia sercowego, jednak — ze względu na dostępność — najczęściej w celu jego wykrycia stosuje się badanie echokardiograficzne. W licznych metaanalizach spośród leków stosowanych w leczeniu LVH wyróżnia się leki z grupy inhibitorów ACE oraz ARB. Najlepszą metodą leczenia nerkozastępczego jest zabieg przeszczepienia nerki, którego przeprowadzenie ma jednocześnie duży wpływ na regresję LVH w tej grupie chorych. Należy także zwrócić szczególną uwagę na fakt, że zarówno zabiegi rewaskularyzacji, jak i terapii resynchronizującej (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) powinny być wykonywane u pacjentów z CKD na tych samych zasadach, co w populacji ogólnej. Niezwykle istotne są dalsze prace nad dokładnym poznaniem czynników ryzyka LVH u pacjentów z CKD w celu wprowadzenia skuteczniejszych profilaktyki i leczenia.

PIŚMIENNICTWO

- Di Lullo L, Gorini A, Russo D, et al. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients: from pathophysiology to treatment. *Cardiorenal Med.* 2015; 5(4): 254–266, doi: [10.1159/000435838](https://doi.org/10.1159/000435838), indexed in Pubmed: [26648942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26648942/).
- Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(Suppl 1): S79–S91, doi: [10.2215/CJN.04860709](https://doi.org/10.2215/CJN.04860709), indexed in Pubmed: [19996010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19996010/).
- London GM. Left ventricular hypertrophy: why does it happen? *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(Suppl 8): viii2–viii6, doi: [10.1093/ndt/gfg1083](https://doi.org/10.1093/ndt/gfg1083), indexed in Pubmed: [14607992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14607992/).
- Stróżecki P, Kozłowski M, Serfain Z, et al. Geometria lewej komory i jej zależność od właściwości naczyń tętniczych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. *Nadciś Tętn.* 2010; 14: 451–59.
- Taddei S, Nami R, Bruno RM, et al. Hypertension, left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *Heart Fail Rev.* 2011; 16(6): 615–620, doi: [10.1007/s10741-010-9197-z](https://doi.org/10.1007/s10741-010-9197-z), indexed in Pubmed: [21116711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21116711/).
- Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(5): 1079–1084, indexed in Pubmed: [11316868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11316868/).
- Levin A, Singer J, Thompson CR, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for

- intervention. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27(3): 347–354, doi: [10.1016/S0272-6386\(96\)90357-1](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(96)90357-1), indexed in Pubmed: [8604703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8604703/).
8. Kern A, Januszko-Giergielewicz B, Koza Ł. Przerost lewej komory serca u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek — stały duet patofizjologiczny i jego implikacje kliniczne. *Przegl Lek.* 2018; 6: 298–307.
 9. Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge. *Kidney Int Suppl.* 2002(80): 35–38, doi: [10.1046/j.1523-1755.61.s80.7.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.61.s80.7.x), indexed in Pubmed: [11982810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11982810/).
 10. Alkhouli M, Sandhu P, Boobes K, et al. Cardiac complications of arteriovenous fistulas in patients with end-stage renal disease. *Nefrologia.* 2015; 35(3): 234–245, doi: [10.1016/j.nefro.2015.03.001](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.03.001), indexed in Pubmed: [26299166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26299166/).
 11. Basile C, Lomonte C. Pro: the arteriovenous fistula is a blessing of God. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(10): 3752–3756, doi: [10.1093/ndt/gfs085](https://doi.org/10.1093/ndt/gfs085), indexed in Pubmed: [22474210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22474210/).
 12. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation.* 2009; 119(19): 2545–2552, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.844506](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.844506), indexed in Pubmed: [19414634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19414634/).
 13. Hwang HS, Cho JS, Hong YuAh, et al. Vascular calcification and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients: interrelationship and clinical impacts. *Int J Med Sci.* 2018; 15(6): 557–563, doi: [10.7150/ijms.23700](https://doi.org/10.7150/ijms.23700), indexed in Pubmed: [29725245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29725245/).
 14. Kaur J, Young BE, Fadel PJ. Sympathetic overactivity in chronic kidney disease: consequences and mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(8), doi: [10.3390/ijms18081682](https://doi.org/10.3390/ijms18081682), indexed in Pubmed: [28767097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28767097/).
 15. Stróżecki P, Manitus J. Hiperfosfatemia u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. *Forum Nefrol.* 2018; 11: 1–8.
 16. Chue CD, Edwards NC, Moody WE, et al. Serum phosphate is associated with left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: a cardiac magnetic resonance study. *Heart.* 2012; 98(3): 219–224, doi: [10.1136/heartjnl-2011-300570](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300570), indexed in Pubmed: [22021416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22021416/).
 17. Russo D, Battaglia Y. Clinical significance of FGF-23 in patients with CKD. *Int J Nephrol.* 2011; 2011: 364890, doi: [10.4061/2011/364890](https://doi.org/10.4061/2011/364890), indexed in Pubmed: [21603159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21603159/).
 18. Krieger NS, Culbertson CD, Kyker-Snowman K, et al. Metabolic acidosis increases fibroblast growth factor 23 in neonatal mouse bone. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012; 303(3): F431–F436, doi: [10.1152/ajprenal.00199.2012](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00199.2012), indexed in Pubmed: [22647635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22647635/).
 19. Milovanova S, Fomin V, Kozlovskay LL, et al. Serum FGF-23 as a marker of eccentric left ventricular hypertrophy and increased cardiac troponin I serum levels in non-dialysis, non-diabetic CKD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33(Suppl_1): i439–i440, doi: [10.1093/ndt/gfy104.sp286](https://doi.org/10.1093/ndt/gfy104.sp286).
 20. Naporą M, Zdrojewski Z. Rola asymetrycznej dimetylgaryny (ADMA) w chorobach nerek. *Nephrol Dial Pol.* 2007; 11: 70–73.
 21. Scalera F, Kielstein JT, Martens-Lobenhoffer J, et al. Erythropoietin increases asymmetric dimethylarginine in endothelial cells: role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(4): 892–898, doi: [10.1681/ASN.2004090735](https://doi.org/10.1681/ASN.2004090735), indexed in Pubmed: [15728783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15728783/).
 22. Zapolski T, Wysockiński A, Książek A, et al. Aortic stiffness and left atrial volume index in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: role of endothelial dysfunction. *Int J Cardiol.* 2013; 162(3): 253–256, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.06.111](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.111), indexed in Pubmed: [22790190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22790190/).
 23. Zapolski T, Wysockiński A, Książek A, et al. Left atrial volume index and aortic stiffness index in adult hemodialysed patients — link between compliance and pressure mediated by endothelium dysfunction; a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012; 12: 100, doi: [10.1186/1471-2261-12-100](https://doi.org/10.1186/1471-2261-12-100), indexed in Pubmed: [23122326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23122326/).
 24. Jaroszyński AJ, Zaluska W, Bober E, et al. [Factors producing increase of QRS complex amplitude during hemodialysis] [Article in Polish]. *Przegl Lek.* 2005; 62(5): 270–273, indexed in Pubmed: [16334530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16334530/).
 25. Jaroszyńska A, Głowniak A, Zapolski T. Electrocardiographic abnormalities in hemodialysis patients. *Choroby Serca i Naczyn.* 2015; 12(1): 35–38.
 26. Stewart GA, Foster J, Cowan M, et al. Echocardiography overestimates left ventricular mass in hemodialysis patients relative to magnetic resonance imaging. *Kidney Int.* 1999; 56(6): 2248–2253, doi: [10.1046/j.1523-1755.1999.00786.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00786.x), indexed in Pubmed: [10594802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10594802/).
 27. Mark PB, Patel RK, Jardine AG. Are we overestimating left ventricular abnormalities in end-stage renal disease? *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(7): 1815–1819, doi: [10.1093/ndt/gfm224](https://doi.org/10.1093/ndt/gfm224), indexed in Pubmed: [17438003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17438003/).
 28. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28(1): 1–39.e14, doi: [10.1016/j.echo.2014.10.003](https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003), indexed in Pubmed: [25559473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25559473/).
 29. Gauden AJ, Phal PM, Drummond KJ. MRI safety: nephrogenic systemic fibrosis and other risks. *J Clin Neurosci.* 2010; 17(9): 1097–1104, doi: [10.1016/j.jocn.2010.01.016](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.01.016), indexed in Pubmed: [20542435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20542435/).
 30. Wang AYM, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(9): 1643–1652, doi: [10.1681/ASN.2008010012](https://doi.org/10.1681/ASN.2008010012), indexed in Pubmed: [18322158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18322158/).
 31. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int.* 2004; 65(4): 1492–1498, doi: [10.1111/j.1523-1755.2004.00530.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00530.x), indexed in Pubmed: [15086493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15086493/).
 32. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 1996; 11(7): 1277–1285, indexed in Pubmed: [8672023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8672023/).
 33. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol.* 2014; 114(7): 1049–1052, doi: [10.1016/j.amjcard.2014.07.015](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.015), indexed in Pubmed: [25118122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25118122/).
 34. Jaroszyński A, Jaroszyńska A, Siebert J, et al. The prognostic value of positive T-wave in lead aVR in hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol.* 2015; 19(6): 1157–1164, doi: [10.1007/s10157-015-1100-8](https://doi.org/10.1007/s10157-015-1100-8), indexed in Pubmed: [25724127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724127/).
 35. Zapolski T, Jaroszyński A, Drelich-Zbroja A, et al. Aortic stiffness, left ventricle hypertrophy, and homogeneity of ventricle repolarization in adult dialyzed patients. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012: 947907, doi: [10.1100/2012/947907](https://doi.org/10.1100/2012/947907), indexed in Pubmed: [22566784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22566784/).
 36. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 298(11): 1291–1299, doi: [10.1001/jama.298.11.1291](https://doi.org/10.1001/jama.298.11.1291), indexed in Pubmed: [17878421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17878421/).
 37. Chan C, Floras JS, Miller JA, et al. Improvement in ejection fraction by nocturnal haemodialysis in end-stage renal failure patients with coexisting heart failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17(8): 1518–1521, doi: [10.1093/ndt/17.8.1518](https://doi.org/10.1093/ndt/17.8.1518), indexed in Pubmed: [12147805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12147805/).
 38. Alvestrand A, Ledebö I, Hagerman I, et al. Left ventricular hypertrophy in incident dialysis patients randomized to treatment with hemofiltration or hemodialysis: results from the ProFil study. *Blood Purif.* 2011; 32(1): 21–29, doi: [10.1159/000323140](https://doi.org/10.1159/000323140), indexed in Pubmed: [21252503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21252503/).
 39. Hassan K, Hassan S, Anwar S, et al. Predictors of left ventricular hypertrophy and their cutoffs in peritoneal dialysis patients. *Int Heart J.* 2015; 56(2): 186–191, doi: [10.1536/ihj.14-246](https://doi.org/10.1536/ihj.14-246), indexed in Pubmed: [25740398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25740398/).
 40. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(2): 257–264, doi: [10.2215/CJN.05040610](https://doi.org/10.2215/CJN.05040610), indexed in Pubmed: [21183586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21183586/).

41. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382(9900): 1268–1277, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60897-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60897-1), indexed in Pubmed: [23870817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23870817/).
42. Habbous S, Przech S, Acedillo R, et al. The efficacy and safety of sevelamer and lanthanum versus calcium-containing and iron-based binders in treating hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(1): 111–125, doi: [10.1093/ndt/gfw312](https://doi.org/10.1093/ndt/gfw312), indexed in Pubmed: [27651467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27651467/).
43. Cruickshank JM, Lewis J, Moore V, et al. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens*. 1992; 6(2): 85–90, indexed in Pubmed: [1534582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1534582/).
44. Fagard RH. Reversibility of left ventricular hypertrophy by antihypertensive drugs. *Neth J Med*. 1995; 47(4): 173–179, doi: [10.1016/0300-2977\(95\)00064-t](https://doi.org/10.1016/0300-2977(95)00064-t), indexed in Pubmed: [8538821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8538821/).
45. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003; 115(1): 41–46, doi: [10.1016/s0002-9343\(03\)00158-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00158-x).
46. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009; 54(5): 1084–1091, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655), indexed in Pubmed: [19770405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19770405/).
47. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: 11–13, doi: [10.1053/j.ajkd.2004.03.003](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.03.003).
48. Davina J, Lim T, James T, et al. Cardiovascular effects of angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blockage in hemodialysis: a metaanalysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 623–630, doi: [10.2215/CJN.07831109](https://doi.org/10.2215/CJN.07831109), indexed in Pubmed: [20133488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20133488/).
49. Sun L, Xu B, Chen S, et al. Effects of spironolactone on cardiovascular outcomes in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients. *Int J Clin Exp Med*. 2016; 9: 794–803.
50. Feniman-De-Stefano GM, Zanati-Basan SG, De Stefano LM, et al. Spironolactone is secure and reduces left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015; 9(4): 158–167, doi: [10.1177/1753944715591448](https://doi.org/10.1177/1753944715591448), indexed in Pubmed: [26116627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26116627/).
51. Movilli E, Viola BF, Brunori G, et al. Long-term effects of arteriovenous fistula closure on echocardiographic functional and structural findings in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55(4): 682–689, doi: [10.1053/j.ajkd.2009.11.008](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.11.008), indexed in Pubmed: [20089339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089339/).
52. Ferreira SRC, Moisés VA, Tavares A, et al. Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 1-year sequential study of left ventricular morphology and function, and 24-hour blood pressure profile. *Transplantation*. 2002; 74(11): 1580–1587, doi: [10.1097/00007890-200212150-00016](https://doi.org/10.1097/00007890-200212150-00016), indexed in Pubmed: [12490792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12490792/).
53. Rigatto C, Foley RN, Kent GM, et al. Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplantation*. 2000; 70(4): 570–575, doi: [10.1097/00007890-200008270-00006](https://doi.org/10.1097/00007890-200008270-00006), indexed in Pubmed: [10972211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10972211/).
54. Vaidya OU, House JA, Coggins TR, et al. Effect of renal transplantation for chronic renal disease on left ventricular mass. *Am J Cardiol*. 2012; 110(2): 254–257, doi: [10.1016/j.amjcard.2012.02.067](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.02.067), indexed in Pubmed: [22483386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22483386/).
55. Dzemidzić J, Rasić S, Saracević A, et al. Predictors of left ventricular remodeling in kidney transplant recipients in the first posttransplant year. *Bosn J Basic Med Sci*. 2010; 10 (Suppl 1): S51–S55, doi: [10.17305/bjbm.2010.2649](https://doi.org/10.17305/bjbm.2010.2649), indexed in Pubmed: [20433432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20433432/).
56. Hernández D, Ruiz-Esteban P, Gaitán D, et al. Regression of cardiac growth in kidney transplant recipients using anti-m-TOR drugs plus RAS blockers: a controlled longitudinal study. *BMC Nephrol*. 2014; 15: 65, doi: [10.1186/1471-2369-15-65](https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-65), indexed in Pubmed: [24755192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24755192/).
57. Paoletti E, Amidone M, Cassottana P, et al. Effect of sirolimus on left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients: a 1-year non-randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(2): 324–330, doi: [10.1053/j.ajkd.2008.04.018](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.04.018), indexed in Pubmed: [18585837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18585837/).
58. Jaroszyński A, Furmaga J, Zapolski T, et al. The improvement of QRS-T angle as a manifestation of reverse electrical remodeling following renal transplantation in end-stage kidney disease patients on haemodialysis. *BMC Nephrol*. 2019; 20(1): 441, doi: [10.1186/s12882-019-1624-3](https://doi.org/10.1186/s12882-019-1624-3), indexed in Pubmed: [31791259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31791259/).
59. Frątczak J, Pasiński T. Rewaskularyzacja wieńcowa u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. *Forum Nefrol*. 2015; 8(3): 153–156.
60. Garg N, Thomas G, Jackson G, et al. Cardiac resynchronization therapy in CKD: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8(8): 1293–1303, doi: [10.2215/CJN.00750113](https://doi.org/10.2215/CJN.00750113), indexed in Pubmed: [23660183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23660183/).

Różnorodna manifestacja powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorego z migotaniem przedsionków

Many manifestation of the thromboembolic complications in a patient with atrial fibrillation

Anna Czyżyk¹, Maciej Pióro¹, Iwona Gorczyca^{1, 2}, Beata Wożakowska-Kapłon^{1, 2}

¹Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

²Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

STRESZCZENIE

Migotanie przedsionków to najczęstsza arytmia nadkomorowa, której następstwem są ośrodkowe i obwodowe powikłania zakrzepowo-zatorowe. Prezentowany przypadek 60-letniego pacjenta ukazuje różne manifestacje obwodowych powikłań zakrzepowo-zatorowych. U opisanego chorego w trakcie prawidłowo stosowanego leczenia przeciwkrzepliwego wystąpił zawał serca bez uniesienia odcinka ST (typ MINOCA) oraz zawał nerki.

Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (3), 175–178

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, MINOCA (zawał serca bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych), powikłania zakrzepowo-zatorowe, leczenie przeciwkrzepliwie

ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most common supraventricular arrhythmia that may cause central and peripheral thromboembolic complications. The presented case of a 60-year-old patient shows different manifestations of peripheral thromboembolic complications. The described patient developed non-ST-elevation myocardial infarction (MINOCA type) and renal in-

farction despite properly administered anticoagulation.

Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (3), 175–178

Key words: atrial fibrillation, MINOCA (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries), thromboembolic complications, anticoagulant therapy

WPROWADZENIE

Migotanie przedsionków to najczęściej występująca arytmia nadkomorowa, a jej najpoważniejszymi powikłaniami są incydenty zakrzepowo-zatorowe [1, 2]. Ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych zależy od występowania schorzeń współistniejących, wieku i płci pacjenta [3]. Najczęściej powikłania zakrzepowo-zatorowe są zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym i występują pod postacią udaru niedokrwionego mózgu lub przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA, *transient ischemic attack*). Obwodowe powikłania zakrzepowo-zatorowe w przebiegu migotania przedsionków występują rzadko. Często bywają one skąpoobjawowe i mogą pozostać nierozpoznane. Akronim MINOCA (*myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries*) oznacza „zawał serca bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych”. Występuje z częstością od 5% do 25%, co stanowi średnio 9% wszystkich zawałów serca [4]. Do przyczyn MINOCA zalicza się: skurcz tętnicy wieńcowej, miażdżycę tętnic wieńcowych z pozytywnym remodelingiem, zespół takotsubo

Adres do korespondencji:

lek. Anna Czyżyk
Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
al. IX Wieków Kielc 19A, 25–317 Kielce
e-mail: czyzykania@gmail.com

oraz materiał zakrzepowo-zatorowy niezwiązany z blaszka miażdżycową [5].

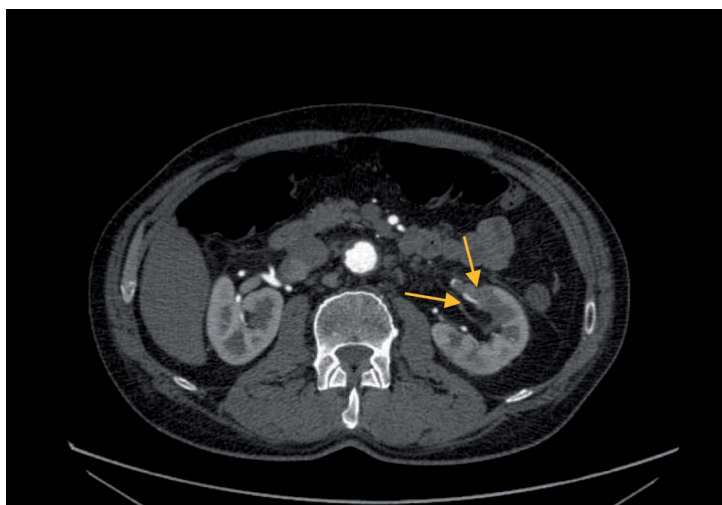
OPIS PRZYPADKU

U 60-letniego pacjenta z migotaniem przedsionków w ciągu kilku miesięcy wystąpiły wielokrotnie powikłania zakrzepowo-zatorowe. Po raz pierwszy chorego hospitalizowano z powodu zawału serca bez uniesienia odcinka ST. Chory zgłosił się z powodu typowego bólu w klatce piersiowej, który pojawił się w dniu poprzedzającym przyjęcie. Upřednio pacjent nie był leczony przewlekłe, spośród klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego stwierdzono nikotynizm, obciążony wywiad rodzinny (matka zmarła z powodu udaru mózgu w wieku 67 lat), nadciśnienie tętnicze oraz hipercholesterolemię. W wykonanym przy przyjęciu badaniu elektrokardiograficznym ujawniono migotanie przedsionków, nie obserwowano natomiast cech świeżego niedokrwienia. W badaniach laboratoryjnych wykazano dynamiczny wzrost stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego — troponina T przyjmowała wartości: 140,5 ng/l, 570,3 ng/l, 625,2 ng/l, 633 ng/l. W badaniu echokardiograficznym zobrazowano poszerzone jamy przedsionków oraz umiarkowaną dysfunkcję skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory 40%) z uogólnioną hipokinezą ścian. W wykonanej koronarografii nie stwierdzono istotnych zmian w tętnicach wieńcowych. Migotanie

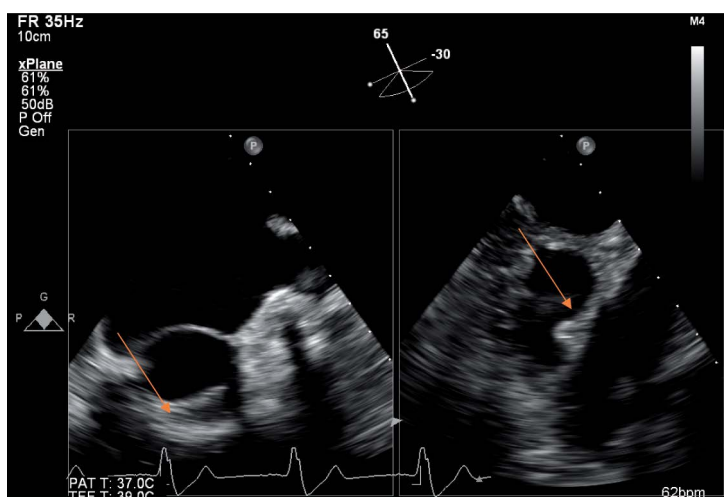
przedsionków utrzymywało się w trakcie hospitalizacji; chorego zakwalifikowano do przywrócenia rytmu zatokowego w trybie planowym. Przy wypisaniu ze szpitala chory otrzymał zalecenie przyjmowania kwasu acetylosalicylowego w dawce 75 mg/dobę oraz apiksabanu w dawce 5 mg 2 razy/dobę. Ze względu na zawał serca bez zmian w naczyniach wieńcowych nie zastosowano podwójnej terapii przeciwplatekowej z zastosowaniem doustnego antykoagulantu.

Po miesiącu chorego ponownie przyjęto do szpitala w celu podjęcia próby przywrócenia rytmu zatokowego. Przed planowaną kardiowersją elektryczną wykonano przezprzełykowe badanie echokardiograficzne (TEE, *transesophageal echocardiography*), uwidoczniając skrzeplinę w uszku lewego przedsionka. Odstawiono apiksaban i kwas acetylosalicylowy, włączono natomiast dabigatran w dawce 150 mg 2 razy/dobę i zaplanowano kardiowersję elektryczną po trwającym 2 miesiące leczeniu i ponownej ocenie w TEE.

Do kolejnej hospitalizacji doszło w trybie nagłym; chory zgłosił się do szpitala z powodu silnego bólu w lewej okolicy lędźwiowej oraz śródbrzuszu. W wykonanej tomografii komputerowej jamy brzusznej uwidoczniono w obrębie odgałęzień lewej tętnicy nerkowej do segmentu środkowego i dolnego lewej nerki materiał zatorowy, który prawie całkowicie zamykał światło naczyń oraz obraz zawału lewej nerki w części przedniej bieguna dolnego i części tylnej bieguna górnego (ryc. 1). Ponadto uwidoczniono tętnia-



Rycina 1. Tomografia komputerowa jamy brzusznej — w obrębie odgałęzień lewej tętnicy nerkowej do segmentu środkowego i dolnego lewej nerki widoczny materiał zatorowy oraz obraz zawału lewej nerki w części przedniej bieguna dolnego i części tylnej bieguna górnego



Rycina 2. Przezprzelykowe badanie echokardiograficzne — w uszku lewego przedsionka widoczna mocno wysycona skrzeplina

ka aorty brzusznej, długości około 55 mm i szerokości około 36 mm, zlokalizowanego poniżej odejścia tętnic nerkowych z obecną skrzepliną przyścienną grubości około 8 mm. W trakcie hospitalizacji wykonano TEE, w którym stwierdzono mocno wysyconą skrzeplinę w uszku lewego przedsionka, wypełniającą jego dno i sięgającą do wysokości 2/3 uszka (ryc. 2). W trakcie hospitalizacji nie obserwowano pogorszenia funkcji nerek — szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) wynosił 75,05 ml/min/1,73 m² (wg *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD]). Odstawiono dabigatran, a włączono warfarynę, uzyskując wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) między 2,5 a 3.

Po 4 tygodniach chorego ponownie przyjęto do szpitala w celu podjęcia próby przywrócenia rytmu zatokowego, od której odstąpiono z powodu nieterapeutycznych wartości INR w cotygodniowo powtarzanych pomiarach. Zwiększono dawkę warfaryny, ponownie zalecając utrzymanie wartości INR między 2,5 a 3. Kolejny raz przyjęto chorego do szpitala po 2 miesiącach. Wszystkie wartości INR w cotygodniowych pomiarach przekraczały 2,5. Wykonano badanie TEE, w którym nie stwierdzono obecności materiału zatorowego ani krwi echogenicznej w jamach serca. Przeprowadzono kardiowersję elektryczną energią 200 J, uzyskując powrót rytmu zatokowego. Utrzymano dotychczasowe leczenie przeciwnieplowe.

OMÓWIENIE

Z jednej strony obwodowe powikłania zakrzepowo-zatorowe występują rzadko i stanowią około 7% wszystkich powikłań zakrzepowo-zatorowych migotania przedsionków [6]. Z drugiej strony migotanie przedsionków jest diagnozowane u 30–80% pacjentów z obwodowymi incydentami zakrzepowo-zatorowymi i u większości tych chorych arytmia jest przyczyną zatoru [7]. Najczęstszą ich lokalizacją są tętnice kończyn górnych i dolnych (61%), następnie tętnice kręzkowe (29%), tętnice miedniczne (9%), aorta (7%), tętnice nerkowe (2%) i tętnice siatkówki [6–8]. Materiał zatorowy może także się lokalizować w kilku łożyskach naczyniowych jednocześnie. Przebycie jednego powikłania zakrzepowo-zatorowego istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia kolejnego. Odzwierciedla to skala CHA₂DS₂-VASc, w której za przebyte powikłanie zakrzepowo-zatorowe chory otrzymuje dwa punkty, czyli stwierdzenie tego pojedynczego czynnika klasyfikuje chorego do grupy wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego. U opisywanego chorego obserwowano dwie manifestacje obwodowych powikłań zakrzepowo-zatorowych — zawał serca oraz zawał lewej nerki. Zawał serca typu MINOCA wystąpił w okresie, w którym u chorego jeszcze nie zdiagnozowano arytmii i nie stosował leczenia przeciwnieplowego. Do zawału nerki doszło natomiast w trakcie leczenia nowym doustnym antykoagulantem niebędącym antagonistą witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*)

w pełnej dawce, który chory stosował systematycznie.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe mogą nie powodować charakterystycznych objawów lub mogą przebiegać skąpoobjawowo. Z tego powodu nie zawsze zostają rozpoznane. Wydaje się, że rzeczywisty odsetek obwodowych powikłań zakrzepowo-zatorowych może być wyższy niż obecnie szacowany. U omawianego chorego zarówno zawał serca, jak i zawał nerki przebiegały z typowymi objawami, diagnozy szybko postawiono i wdrożono odpowiednie leczenie.

W prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków zaleca się stosowanie leków przeciwzakrzepowych [9]. Antagoniści witaminy K i leki z grupy NOAC istotnie obniżają ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków. Po zdiagnozowaniu arytmii w trakcie hospitalizacji z powodu zawału serca w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych włączono apiksaban w pełnej dawce. Po miesięcznej terapii apiksabanem w TEE uwidoczniło skrzeplinę w uszku lewego przedsionka. Wtedy zamieniono apiksaban na dabigatran w pełnej dawce. W trakcie tej terapii przeciwkrzepliwiej u chorego wystąpił zawał nerki, a w TEE nadal obserwowano skrzeplinę w uszku lewego przedsionka. Zamieniono dabigatran na antagonistę witaminy K, zalecając dawkowanie pozwalające na utrzymanie wartości INR w zakresie 2,5–3. W trakcie tak prowadzonego leczenia przeciwkrzepliwego w kontrolnym badaniu TEE nie uwidoczniło materiału zatorowego w jamach serca. Następnie wykonano kardiowersję elektryczną z powrotem rytmu zatokowego.

Chory deklaruje systematyczne stosowanie wszystkich zalecanych leków przeciwkrzepliwych, mimo tego w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego wystąpiły powikłania zakrzepowo-zatorowe. W licznych badaniach wykazano, że zarówno antagoniści witaminy K, jak i NOAC istotnie zmniejszają ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, ale nie redukują go całkowicie [10]. Podobnie jak w przypadku leczenia choroby wieńcowej, tak i w przypadku leczenia przeciwkrzepliwego u cho-

rych z migotaniem przedsionków istnieje ryzyko rezydualne wystąpienia niekorzystnych zdarzeń.

Chory pozostaje pod 6-miesięczną obserwacją; nadal stosuje warfarynę, utrzymując wartość INR w zakresie 2,0–3,0. Od ostatniej hospitalizacji, w trakcie której przywrócono prawidłowy rytm, nie wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i u pacjenta utrzymuje się rytm zatokowy.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998; 98(10): 946–952, doi: [10.1161/01.cir.98.10.946](https://doi.org/10.1161/01.cir.98.10.946), indexed in Pubmed: [9737513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9737513/).
2. Niewada M, Skowrońska M, Ryglewicz D, et al. Polish National Stroke Prevention and Treatment Collaborative Group. Acute ischemic stroke care and outcome in centers participating in the Polish National Stroke Prevention and Treatment Registry. *Stroke*. 2006; 37(7): 1837–1843, doi: [10.1161/01.STR.0000226992.39847.ef](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000226992.39847.ef), indexed in Pubmed: [16741176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16741176/).
3. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005; 36(6): 1115–1119, doi: [10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a), indexed in Pubmed: [15879330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879330/).
4. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J*. 2015; 36(8): 475–481, doi: [10.1093/eurheartj/ehu469](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu469), indexed in Pubmed: [25526726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25526726/).
5. Hamm C, Hamm CW. [MINOCA-myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries] [Article in German]. *Herz*. 2018; 43(8): 759–770, doi: [10.1007/s00059-018-4756-5](https://doi.org/10.1007/s00059-018-4756-5), indexed in Pubmed: [30328479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30328479/).
6. Stec A, Kmita A, Gorczyca-Michta I, et al. Thromboembolic complications in the group of hospitalized patients with atrial fibrillation — evaluation of the frequency and analysis of risk factors. *Folia Cardiol*. 2016; 11(6): 511–518.
7. Frost L, Engholm G, Johnsen S, et al. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2001; 161(2): 272–276, doi: [10.1001/archinte.161.2.272](https://doi.org/10.1001/archinte.161.2.272), indexed in Pubmed: [11176743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176743/).
8. Roskal-Walek J, Walek P, Gorczyca-Michta I, et al. Cardiovascular risk factors in 100 patients with retinal artery occlusion — a single-centre registry. *Folia Cardiol*. 2017; 12(1): 27–33, doi: [10.5603/FC.2017.0004](https://doi.org/10.5603/FC.2017.0004).
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016; 18(11): 1609–1678, doi: [10.1093/europace/euw295](https://doi.org/10.1093/europace/euw295), indexed in Pubmed: [27567465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567465/).
10. Seiffge DJ, Marchis GDe, Koga M, et al. Ischemic stroke despite oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Ann Neurol*. 2020; 87(5): 677–687, doi: [10.1002/ana.25700](https://doi.org/10.1002/ana.25700), indexed in Pubmed: [32052481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052481/).

Starszy pacjent z uporczywymi omdleniami — trzy oblicza problemu

Elderly patient with refractory syncope — three faces of the problem

Jan W. Pęksa¹, Marek Klocek^{1, 2}, Tomasz Sondej¹, Marek Rajzer^{1, 2}

¹Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

²Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum*

STRESZCZENIE

U pacjentów w starszym wieku może występować równolegle kilka schorzeń kardiologicznych odpowiedzialnych za pojawienie się określonego objawu. W pracy opisano przypadek 84-letniego mężczyzny, u którego podczas jednej hospitalizacji rozpoznano kilka chorób układu sercowo-naczyniowego mogących być przyczyną omdleń nawracających: istotną bradykardię zatokową, napadowy częstoskurcz nawrotny w węźle przedsionkowo-komorowym oraz hipotonię ortostatyczną. Sporadycznie obserwowano również wysokie wartości ciśnienia tętniczego. Prowadzono wielokierunkowe leczenie zmierzające do kontrolowania objawów wszystkich tych schorzeń. W artykule omówiono postępowanie w wymienionych sytuacjach klinicznych, zwracając szczególną uwagę na pacjentów w starszym wieku.

Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (3), 179–187

Słowa kluczowe: *pacjenci w podeszłym wieku, omdlenia, bradykardia, częstoskurcz nawrotny w węźle przedsionkowo-komorowym, hipotonia ortostatyczna*

ABSTRACT

Elderly patients may have several cardiologic diseases simultaneously responsible for the appearance of one specific symptom. In article we described the case of an 84-year-old man who was diagnosed during one hospitalization with a number of cardiovascular diseases that could cause syncope: symptomatic bradycardia, atrioventricular-nodal reentrant tachycardia, and orthostatic hypotension. Periodically high blood pressure values also occurred. Effective treatment was given to all these diseases, with symptoms resolving. The article discusses the management of these clinical situations, paying particular attention to elderly patients.

Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (3), 179–187

Key words: *elderly patients, syncope, bradycardia, atrioventricular nodal reentry tachycardia, orthostatic hypotension*

Adres do korespondencji:

lek. Jan W. Pęksa

Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej

oraz Nadciśnienia Tętniczego

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

ul. Jakubowskiego 2, 30–688 Kraków

tel. 12 400 21 61, faks 12 400 21 67

e-mail: janwpeksa@gmail.com

OPIS PRZYPADKU

Pacjent w wieku 84 lat, sprawny fizycznie, z hipercholesterolemią, nadciśnieniem tętniczym, przewlekłym zespołem wieńcowym oraz z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, został skierowany do kliniki w celu wszczęcia kardiostymulatora. Powodem skierowania na zabieg był obserwowany od kilku lat blok przedsionkowo-komorowy I stopnia ze stopniowo postępującą bradykardią do minimum 44/min. W ostatnich 4–5 miesiącach przed przyjęciem pacjent odczuwał pogarszenie samopoczucia; zgłaszał stany przedomdleniowe występujące codziennie, szczególnie podczas szybszego marszu (mroczki przed oczami, zawroty głowy, osłabienie), bez wysiłkowej stenokardii. Kilkanaście dni przed przyjęciem doszło do pełnej utraty przytomności podczas golenia — pacjent przewrócił się, doznał urazu głowy i był hospitalizowany na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR) (wykluczono złamania kości czaszki i inne stany wymagające interwencji).

Ciężenie tętnicze (BP, *blood pressure*) w pomiarach domowych w ciągu ostatniego roku cechowało się znacznymi wahaniami, wynosząc od około 90/60 mm Hg do 176/90 mm Hg. Ponadto w pamięci ciśnieniomierza elektronicznego stwierdzono dużą zmienność tętna (HR, *heart rate*) — od 40 do 90/min. Przed przyjęciem do kliniki pacjent stosował: preparat skojarzony perindoprilu, indapamidu i amlodipiny (5/1,25/10 mg) 1 tabl./dobę, kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/dobę, preparat potasu 1 tabl./dobę (391 mg jonów K⁺), atorwastatinę w dawce 40 mg/dobę i doksazosynę w dawce 4 mg/dobę. Wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego był ujemny. Pacjent negował palenie papierosów, spożywanie alkoholu oraz uczulenie na leki i pokarmy.

BADANIE PRZEDMIOTOWE

Przy przyjęciu do kliniki pacjent był w dobrym stanie ogólnym, skóra bez wykwitów, liczne brodawki łojotokowe na plecach. Wzrost wynosił 176 cm, masa ciała 83 kg; wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 26,8 kg/m². Częstość rytmu serca miała wartość około 85/min, tony czyste, prawidłowo akcentowane. Osłuchowo nad polami płucnymi stwierdzono szmer pęcherzykowy, częstość oddechów wynosiła 12/min, a zmierzona pulsoksymetrem saturacja O₂ — 98%. Brzuch pozostawał miękki, niebolesny, bez wyczuwalnych oporów, z zachowaną perystaltyką. Ciężenie tętnicze wynosiło 137/83 mm Hg (średnia z 2 pomiarów w odstępach 2-min.). W jamie ustnej (sztu-

czne uzębienie) stwierdzono różowe i wilgotne błony śluzowe. Obrzęków kończyn dolnych nie zaobserwowano.

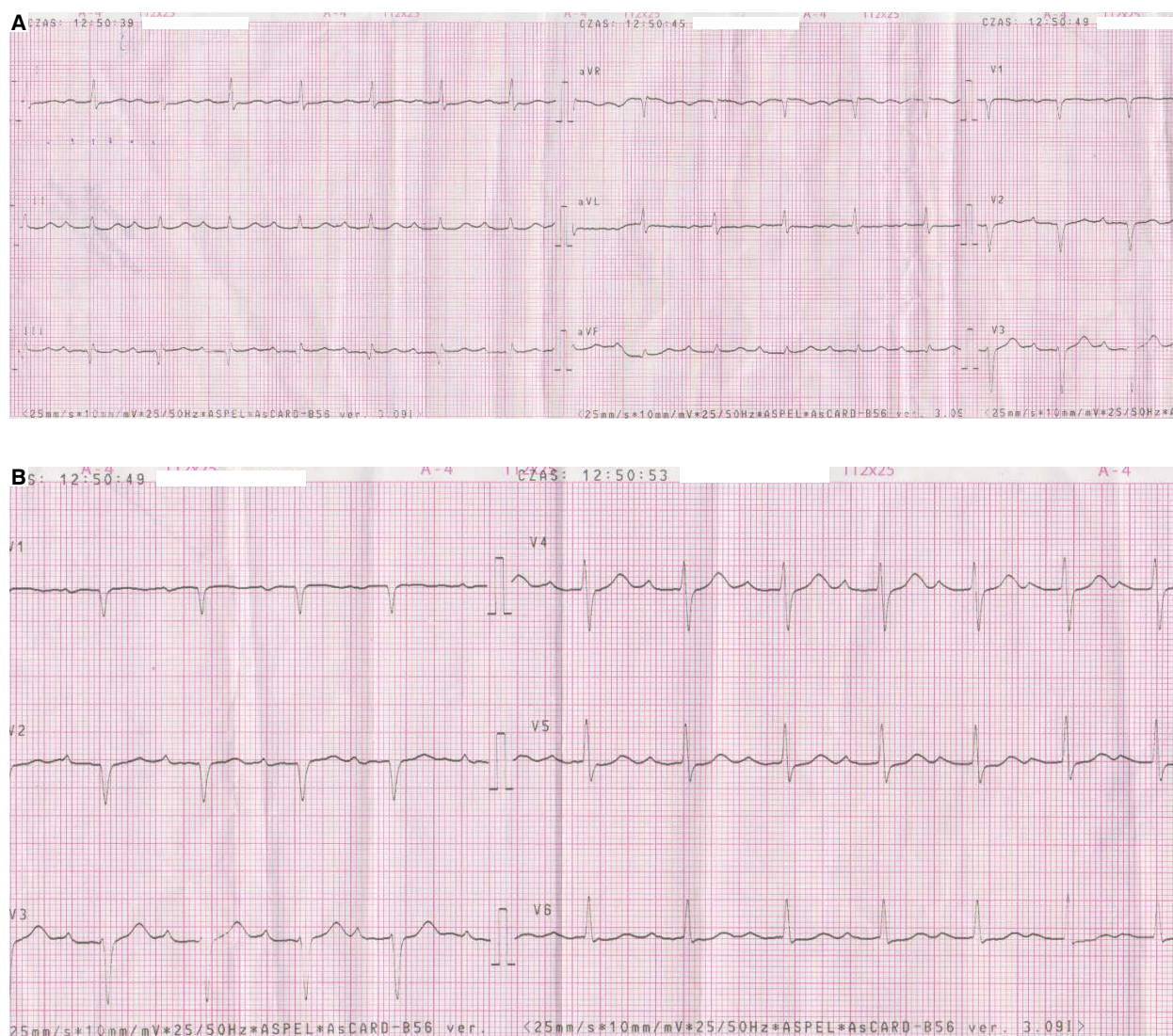
BADANIA DIAGNOSTYCZNE

W dniu przyjęcia wykonano elektrokardiografię (EKG) (ryc. 1) oraz badania biochemiczne krwi (tab. 1).

DALSZE DECYZJE TERAPEUTYCZNE

Zważywszy na dane z wywiadu i wyniki wykonanych badań, pacjenta zakwalifikowano do wszczęcia kardiostymulatora i następnego dnia po przyjęciu zaimplantowano mu dwujamowy rozrusznik serca z bezpośrednią stymulacją pęczka Hisa (układ DDD-R). W trakcie zabiegu zastosowano elektrody *via vena cephalica*. Mapując okolicę pęczka Hisa, uzyskano stymulację selektywną (selektywność zależała od prądu stymulacji). Uzyskano prawidłowe parametry stymulacji — zgodne z protokołem przyjętym w ośrodku. Elektroda przedsionkowa została zaimplantowana do uszka prawego przedsionka. Podczas zabiegu obserwowano spontanicznie indukujący się częstoskurcz nadkomorowy z krótkim odstępem w przewodzeniu komorowo-predsionkowym (VA, *ventriculoarterial*) — najprawdopodobniej był to częstoskurcz nawrotny w węzle przedsionkowo-komorowym (AVNRT, *atrioventricular nodal reentry tachycardia*). Zabieg przebiegł bez powikłań. W kolejnej dobie po zabiegu stwierdzono prawidłowe gojenie rany i wykonano kontrolne zdjęcie radiologiczne (RTG) klatki piersiowej (ryc. 2).

Po wykonaniu RTG klatki piersiowej, przy niezmięnionej farmakoterapii, rozpoczęto proces uruchamiania pacjenta. Jednak podczas prób pionizacji stwierdzono znaczne obniżenie BP: z 155–160/80 mm Hg w pozycji leżącej do 105/65 mmHg podczas siedzenia i następnie do 80/45 mm Hg po 3–5 minutach pionizacji. Towarzyszyły temu silne zawroty głowy, zaburzenia równowagi, zimne poty. Pacjenta poproszono o wypicie większej ilości płynów (przyjął 750–800 ml) i po 2 godzinach ponowiono próbę uruchomienia. Jednak już w 2. minucie pionizacji wystąpił spadek BP z 148/72 mm Hg do 74/55 mm Hg z tachykardią do 150–160/min i omdleniem. Powrót świadomości wystąpił natychmiast po przyjęciu pozycji leżącej. W badaniu EKG wykonanym podczas tego incydentu stwierdzono napadowy częstoskurcz z wąskimi zespołami QRS. Arytmia była bardzo źle tolerowana; pacjent zgłaszał znaczne osłabienie, kołatania serca, duszność. Wstępnie zaklasyfikowano tachyarytmię jako AVNRT. Zapis EKG wykonany w czasie napadu arytmii przedstawiono na rycinie 3.



Rycina 1A, B. Zapis 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu w dniu przyjęcia do szpitala: rytm zatokowy miarowy o częstości ok. 85/min, oś nieodchylona, odstęp PQ 280 ms, zespół QRS 80 ms, odstęp QT 400 ms, załamek Q w odprawdzeniu III, zespół QS w odprawdzeniach V1–V2, bez istotnych zmian w zakresie odcinka ST

Wykonano badanie echokardiograficzne, w którym stwierdzono prawidłowy wymiar lewej komory serca 54/30 mm, bez odcinkowych zaburzeń kurczliwości. Frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 55%. Prawa komora serca pozostawała niepowiększona, aorta wstępująca nieposzerzona, nie stwierdzono płynu w worku osierdziowym. W badaniu ultrasonograficznym (USG) tętnic szyjnych i kręgowych uwidoczniło prawidłowy dogłowy przepływ krwi.

Zmodyfikowano leczenie hipotensyjne: odstawił lek złożony perindopril/indapamid/amlopidyna w dawce 5/1,25/5 mg, w zamian zastosowano perindopril w dawce 2,5 mg raz/dobę i indapamid w dawce 1,25 mg raz/dobę oraz wdrożono małą dawkę metoprololu o przedłużonym działaniu 25 mg raz/dobę w celu przeciwdziałania arytmii.

Jednak również kolejnego dnia — mimo prawidłowej podaży płynów drogą doustną (*p.o.*, *per os*) i dożylną (*i.v.*, *intravenous*) — podczas prób pionizacji obserwowano epizody objawowej hipotonii (spadki BP po kilku minutach pionizacji o 50–70 mm Hg), niektóre z napadami częstoskurczu nadkomorowego i jedno pełne omdlenie w czasie częstoskurczu. Z tych powodów 3 dni później wykonano u pacjenta badanie elektrofizjologiczne, w którym potwierdzono obecność AVNRT. Jednocześnie przeprowadzono bez powikłań ablację prądem o częstotliwości radiowej (RF, *radiofrequency*) ścieżki wolnej łącza przedsionkowo-komorowego, uzyskując ustąpienie napadów tachyarytmii.

Następnego dnia po ablacji rozpoczęto rehabilitację, jednak ponownie napotkano na występujący już wcześniej problem — nasiloną hipotonię ortostatyczną. Ciśnienie

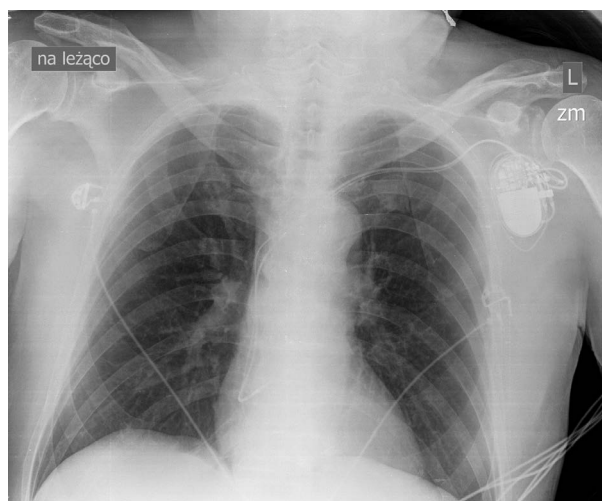
Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych przy przyjęciu do szpitala

Oznaczenie	Wynik	Zakres normy
Leukocyty [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	5,88	4,0–10,0
Hemoglobina [g/dl]	11,5	14,0–18,0
Hematokryt (%)	34,1	40,0–54,0
Płytki krwi [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	220	140–440
Sód [mmol/l]	140	136–145
Potas [mmol/l]	3,35	3,50–5,10
Glukoza [mg/dl]	97	60–100
Kwas moczowy [$\mu\text{mol/l}$]	360	143–430
Kreatynina [$\mu\text{mol/l}$]	111	62–106
GFR wg MDRD	58	> 90
Mocznik [mmol/l]	6,4	2,76–8,07
APTT [s]	27,6	26,0–36,0
INR	1,01	0,90–1,20
Cholesterol całkowity [mmol/l]	3,5	3,2–5,2
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	2,1	< 3,4
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,1	> 1,2
Triglicerydy [mmol/l]	0,64	< 2,26
TSH [$\mu\text{m.}/\text{ml}$]	1,08	0,270–4,200
NT-proBNP [pg/ml]	82	< 125

GFR (*glomerular filtration rate*) — współczynnik przesączania kłębuszkowego; MDRD — *Modification of Diet in Renal Disease*; APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany, LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteina o niskiej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteina o wysokiej gęstości; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

tętnicze w pozycji leżącej wynosiło 140–160/80–95 mm Hg, w pozycji siedzącej obniżało się do wartości 120–130/70–80 mm Hg, natomiast w trakcie 2–3-minutowej pionizacji osiągało wartości 70–80/40 mm Hg przy prawidłowej reakcji chronotropowej (adekwatny wzrost HR po pionizacji). Reakcji tej towarzyszyły objawy przedomdleniowe. Dokonano kolejnej zmiany leczenia: perindopril zmieniono na ramipril w dawce 1,25 mg/dobę, dawkę stosowanej doksazosyny zmniejszono z 4 mg do 2 mg/dobę, odstawiono indapamid, a ponadto zwiększono dawkę metoprololu o przedłużonym działaniu z 25 mg na 50 mg/dobę ze względu na działanie ograniczające odruchową wazodylatację.

W czasie pobytu pacjenta w klinice, mimo suplementacji preparatem potasu 3 razy/dobę *p.o.* (łącznie 1173 mg jonów K^+), obserwowano tendencję do hipokaliemii — stężenie jonów K^+ w surowicy krwi wynosiło od 3,35 do 3,75 mmol/l. Wykonano USG jamy brzusznej, w którym nie zobrazowano patologii nadnerczy. Na tym etapie



Rycina 2. Radiogram (RTG) klatki piersiowej po wszczępieniu rozrusznika serca, obrazowanie przednio-tylne (AP, *anterior-posterior*) wykonane na leżąco. Widoczne dwie elektrody o zachowanej ciągłości, o końcach w topografii prawego przedsionka i prawej komory serca. Nie uwidoczniło radiologicznych cech odmy opłucnowej typowych dla pozycji leżącej (ocena ograniczona). Pola płucne bez zmian naciekowych, sylwetka sercowo-naczyniowa nieposzerzona, zwapnienia w łuku aorty, kopuły przepony w widocznym zakresie o gładkich obrysach (lewy kąt przeponowo-żebrowy poza RTG)

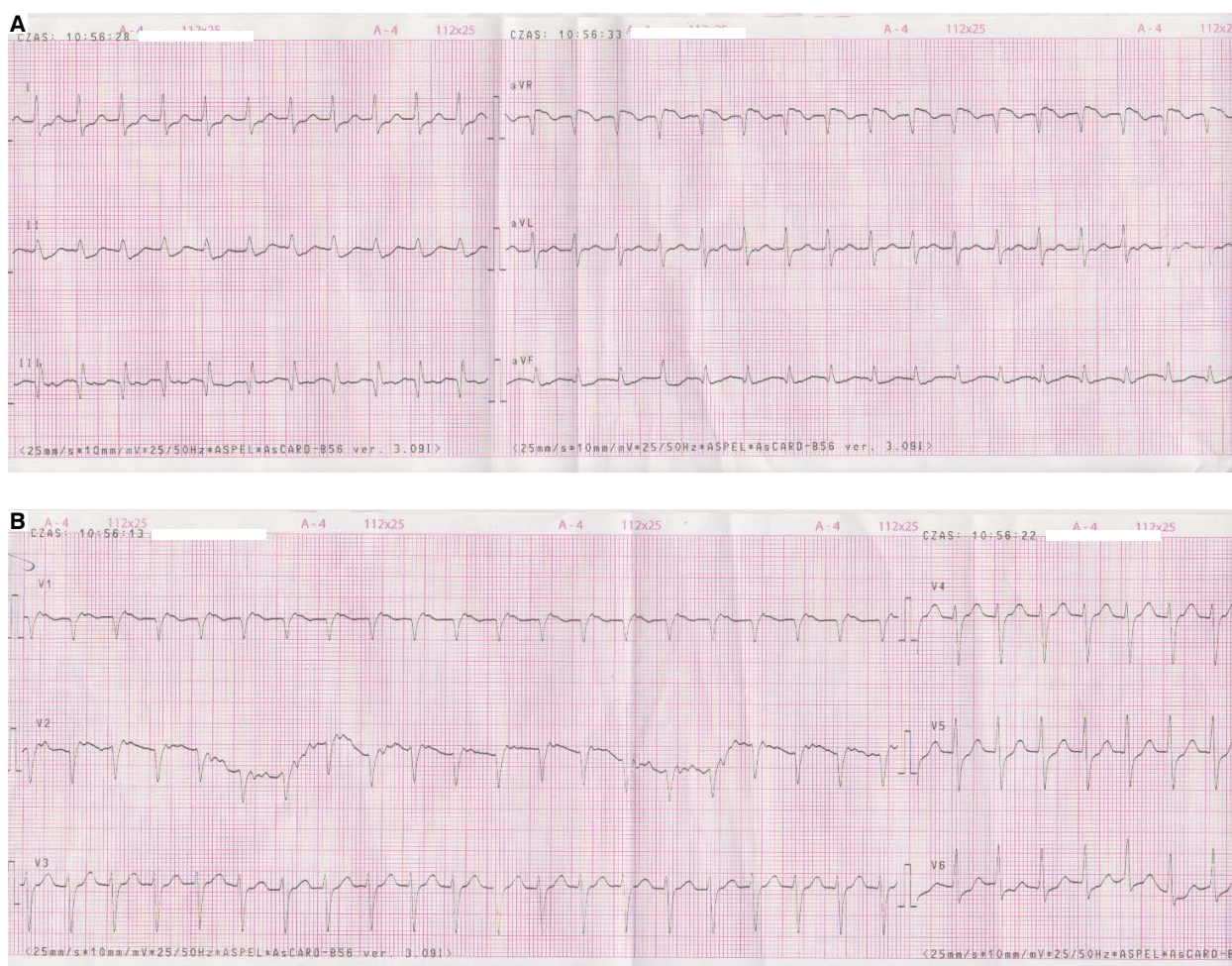
włączono do leczenia antagonistę aldosteronu — spironolakton — w dawce 25 mg raz/dobę i kontynuowano podaż potasu *p.o.*, uzyskując poprawę kaliemii. Wynik ostatniego oznaczenia wynosił 4,13 mmol/l.

Po modyfikacji farmakoterapii obserwowano dobrą kontrolę BP, bez znaczących spadków, co potwierdzono w 24-godzinnym automatycznym monitorowaniu ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Wynik rejestracji ABPM przedstawiono w tabeli 2.

Dalsza rehabilitacja przebiegała bez powikłań; pacjent swobodnie i samodzielnie poruszał się po oddziale. Ostatecznie wypisano go do domu po 9 dniach pobytu w klinice, w dobrym stanie, bez dolegliwości. W badaniach laboratoryjnych z dnia wypisania nie zaobserwowano istotnych odchyśleń od normy, a zapis EKG z tego dnia przedstawiono na rycinie 4.

ZALECENIA DOTYCZĄCE DALSZEGO POSTĘPOWANIA

Pacjenta wypisano z zaleceniem stosowania następujących leków: preparatu metoprololu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 50 mg/dobę, ramiprilu w dawce 1,25 mg/dobę, spironolaktonu w dawce 25 mg/dobę, preparatu potasu 3 razy 1 tabl. (łącznie 1173 mg K^+)/

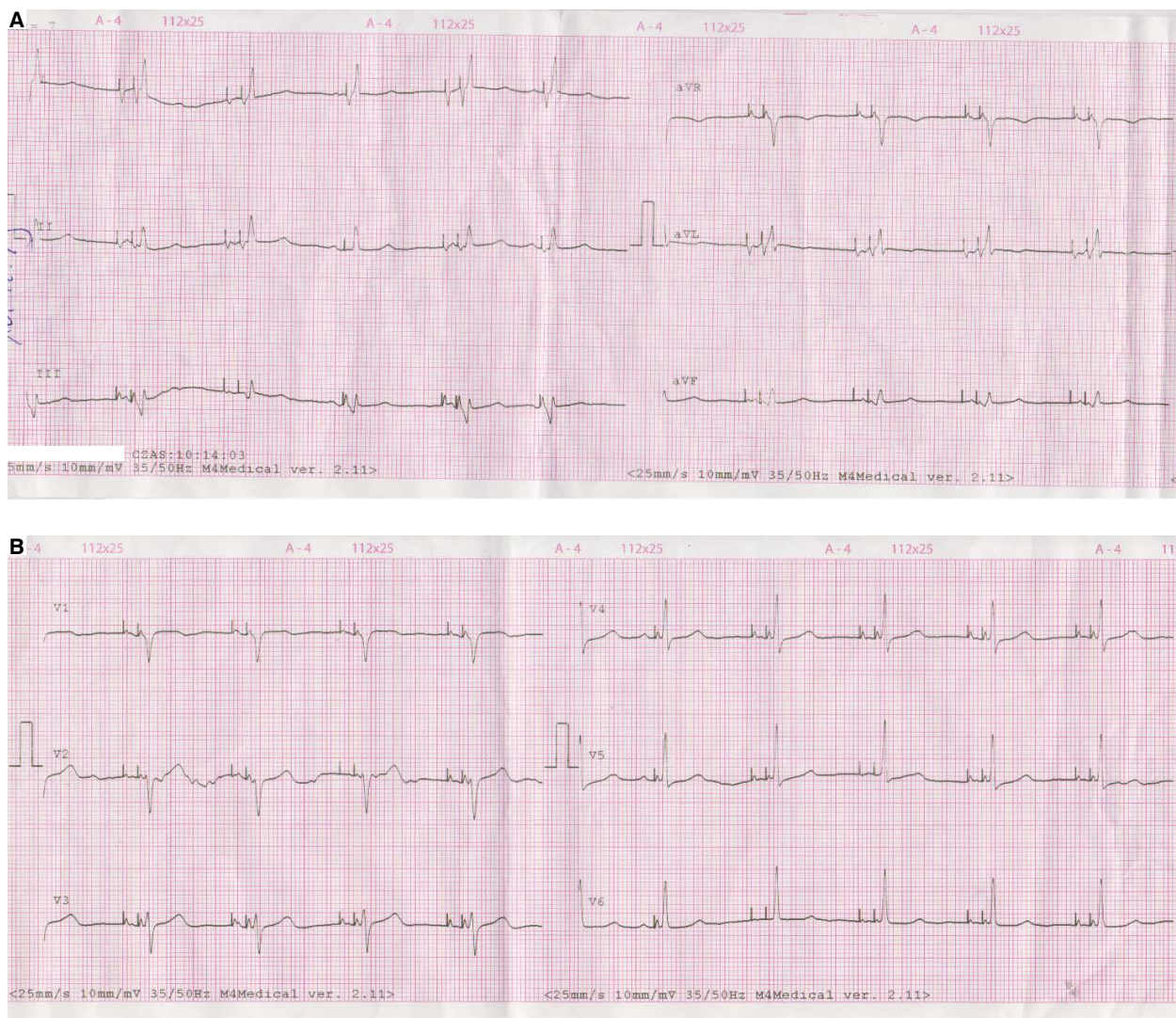


Rycina 3. Elektrokardiogram w 1. dobie po wszczęciu rozrusznika, częstoskurcz z wąskimi zespotami QRS, który wystąpił podczas próby pionizacji. Częstość rytmu komór ok. 150/min. Za zespotem QRS w odprowadzeniu V1 (a także w V2) widoczna część załamka P tworząca r' o niskiej amplitudzie odpowiadająca aktywacji przedsionka od strony łącza przedsionkowo-komorowego (AV, *atrioventricular*)

Tabela 2. Dwudziestoczterogodzinne automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*)

Czas trwania monitorowania — 21 h 18 min							
Okres snu — 22:00–06:00				Godzina wstania z łóżka — 7:00			
Liczba pomiarów poddanych interpretacji — 62 z 79 (78%)							
Liczba interpretowanych pomiarów (łącznie/dzień/noc) — 62/48/14							
		SBP	DBP			SBP	DBP
Średnia wartość BP [mm Hg]	Cała doba	124	69	Minimalna wartość BP [mm Hg]	Czuwanie	90	50
	Czuwanie	125	71		Sen	108	50
	Sen	123	64				
Ładunek BP (%)	Cała doba	37,1	14,5	Maksymalna wartość BP [mm Hg]	Czuwanie	160	92
	Czuwanie	27,1	10,4		Sen	138	78
	Sen	71,4	28,6				
Dobowy profil BP	Nocny spadek BP (%)	0	-9,9	Zmienność BP (SD)	Cała doba	17,19	11,42
					Czuwanie	19	11,84
	BP noc/ BP dzień	1	0,9		Sen	8,97	8,4

SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; ładunek BP (%) — odsetek pomiarów wykraczających poza wartości: dla całej doby 130/80 mm Hg, w czasie czuwania 135/85 mm Hg, w czasie snu 120/70 mm Hg



Rycina 4. Zapis 12-odprowadzeniowej elektrokardiografii (EKG) w dniu wypisania ze szpitala. Stymulacja w trybie DDD, okresowo w trybie VDD. Częstość komór ok. 60/min, nieselektywna stymulacja pęczka Hisa, artefakty występujące po pikach stymulacji związane z filtrowaniem przez aparat EKG

/dobę, atorwastatyny w dawce 40 mg/dobę, doksazosyny w dawce 2 mg/dobę, kwasu acetylosalicylowego w dawce 75 mg/dobę. Ustalono termin wizyty w poradni kontroli rozruszników za około 6 miesięcy od daty wypisu. Zalecono coroczne szczepienie przeciw grypie oraz okresową kontrolę stężenia potasu, mocznika i kreatyniny u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ).

OMÓWIENIE

Omdlenie — akt pierwszy: bradykardia

Omdlenie definiuje się jako nagłą utratę przytomności spowodowaną uogólnioną hipoperfuzją ośrodkowego układu nerwowego, a powrót świadomości jest zwykle szybki i całkowity. U osób starszych powyżej 65. roku życia, podobnie jak u osób młodszych, omdlenie odruchowe pozostaje najczęstszą postacią utraty przytom-

ności, ale prawie równie często pojawiają się omdlenia w przebiegu hipotensji ortostatycznej oraz zaburzeń rytmu serca [1]. Część towarzystw naukowych definiuje bradykardię jako stan kliniczny, w którym HR wynosi poniżej 60/min u osób dorosłych (innych niż trenujący sportowcy), jednakże w badaniach populacyjnych często przyjmowany jest inny, niższy punkt odcięcia — mniej niż 50/min. Utrwalone postaci bradyarytmii wynikają z choroby węzła zatokowego lub układu przewodzącego przedsionkowo-komorowego. Niski HR może się objawiać uczuciem zmęczenia, zmniejszeniem tolerancji wysiłku fizycznego, zawrotami głowy, omdleniami lub stanami przedomdleniowymi, nasilonymi objawami dławicy piersiowej, zaostreniem przewlekłej niewydolności serca lub zaburzeniem procesów intelektualnych [2, 3]. U opisywanego pacjenta występowały zarówno

stany przedomdleniowe i omdlenia, jak i spadek tolerancji wysiłku.

Mozna wyróżnić wiele przyczyn występowania bradykardii. Część z nich wymaga zastosowania stałej stymulacji z powodu zmniejszonego rzutu serca i potencjalnego zagrożenia dla życia. Do momentu, w którym zbyt niski HR jest kompensowany przez zwiększenie objętości wyrzutowej, osoby nawet ze znaczącą bradykardią mogą nie wykazywać objawów. Dokumentami, których autorzy szczegółowo odnoszą się do postępowania w przypadku bradyarytmii, są wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczące stymulacji serca i terapii resynchronizującej z 2013 roku, a także wytyczne powstałe we współpracy Amerykańskiego Kolegium Kardiologii (ACC, *American College of Cardiology*), Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*) i Stowarzyszenia Rytmu Serca (HRS, *Heart Rhythm Society*) dotyczące oceny i postępowania u pacjentów z bradykardią i zaburzeniami przewodnictwa z 2018 roku [2–5].

Większość zaleceń dotyczących postępowania proponowanego przez autorów obu tych dokumentów jest zbieżna. W wytycznych ESC podkreślono, że pierwszym kryterium postępowania w przypadku stwierdzonej istotnej bradykardii powinno być poszukiwanie potencjalnie odwracalnej przyczyny tego stanu klinicznego. Wiele lat temu Sodeck i wsp. [5] opublikowali wyniki badania, w którym przeanalizowali, jaka była etiologia bradykardii u pacjentów przyjmowanych z tego powodu w trybie pilnym na oddział ratunkowy. Do przyczyn niestabilnej hemodynamicznie bradykardii u badanych 277 pacjentów należały między innymi: niepożądane reakcje lekowe (21%), ostra faza zawału serca (14%), złe działanie wszczepionego już stymulatora (6%), zatrucie (6%), zaburzenia elektrolitowe (4%) [2, 5]. Żadna z powyższych przyczyn nie występowała u omawianego pacjenta. W praktyce, po wykluczeniu przejściowej lub odwracalnej przyczyny bradykardii, wskazania do zastosowania stałej stymulacji serca opierają się głównie na ocenie objawów towarzyszących bradyarytmii (występowanie omdleń), a w mniejszym stopniu na etiologii. Nie ma zdefiniowanej granicznej wartości HR, poniżej której wskazane jest takie leczenie — decydują objawy. Postępowanie w bradykardii obejmuje:

- **zastosowanie stymulacji serca**, gdy występujące objawy można przypisać bradykardii (klasa zalecenia I, poziom wiarygodności danych B);

- **rozważenie stymulacji serca**, gdy istnieje prawdopodobieństwo, że objawy są wynikiem bradykardii, nawet jeśli dowody pozostają nierozstrzygające (IIb, C);
- **nie jest zalecane zastosowanie stymulacji serca** u bezobjawowych pacjentów z bradykardią zatokową lub u chorych z bradykardią zatokową o potencjalnie odwracalnej przyczynie tego stanu klinicznego (III, C);
- niezależnie od objawów **zaleca się stymulację serca u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym (AV, atrioventricular) III stopnia i blokiem AV II stopnia typu 2** (I, C);
- należy **rozważyć stymulację serca** u pacjentów z **blokiem AV II stopnia typu 1, który powoduje objawy** lub jest zlokalizowany na poziomie lub poniżej pęczka Hisa w badaniu elektrofizjologicznym (EPS, *electrophysiological study*) (IIa, C);
- **stymulacja serca jest niewskazana** u pacjentów z blokiem AV spowodowanym **odwracalnymi przyczynami** (III, C) [1].

Omawiany pacjent wymagał stymulacji serca, ponieważ występowały u niego stany przedomdleniowe i kilka razy pełne omdlenia (niektóre w trakcie niewielkiego wysiłku fizycznego), okresowo rejestrowano niski HR i nie było odwracalnych przyczyn, które mogły powodować bradykardię (pacjent nie był nigdy leczony beta-adrenolitykiem). Zdecydowano o wszczępieniu rozrusznika z nowoczesnym rozwiązaniem — bezpośrednią stymulacją pęczka Hisa — prowadzącą do fizjologicznej aktywacji komór. Ma ona tę zaletę w porównaniu z tradycyjną stymulacją prawej komory, że nie powoduje dyssynchronii śródkomorowej (w EKG zachowana prawidłowa szerokość zespołu QRS) [6].

Omdlenie — akt drugi: tachykardia

Mimo wszczępienia u opisywego pacjenta rozrusznika serca, omdlenia nadal występowały. Zaobserwowano, że tym razem towarzyszyły im napady tachyarytmii z HR do 140–150/min. Na podstawie zapisu EKG stwierdzono, że tachyarytmią tą jest AVNRT. W AVNRT pętla reentry występuje w obszarze węzła przedsionkowo-komorowego (AVN, *atrioventricular node*), który jest trójwymiarową strukturą charakteryzującą się dużą zmiennością przestrzenną. Na podstawie badań histopatologicznych i EPS stwierdzono, że lewe i prawe dolne przedłużenia AVN, a także przedsionkowo-węzłowe miejsca wejścia mogą być anatomicznym substratem tak zwanej ścieżki wolnej [7].

Zwykle AVNRT jest częstoskurczem o wąskich zespołach QRS, czyli o szerokości poniżej 120 ms. Może także

występować aberracja przewodzenia (zwykle typu bloku prawej odnogi pęczka Hisa) lub częstoskurcz nakłada się na wcześniej występujące zaburzenia przewodnictwa. W typowym AVNRT wsteczne załamki P są stale związane z zespołami QRS. W większości przypadków pozostają niewidoczne (ukryte w zespole QRS) lub mogą być widoczne jako mały końcowy załamek r' na przykład w odprowadzeniu V1, który nie występuje podczas rytmu zatokowego. W przypadku atypowego AVNRT sytuacja jest inna — załamki odpowiadające aktywacji przedsionka są widoczne przed zespołami QRS (odstęp $RP > PR$) [7]. W opisywanym przypadku na podstawie analizy EKG (ryc. 2) wysunięto podejrzenie typowego AVNRT, co potwierdzono w EPS i wykonano skuteczną ablację ścieżki wolnej prądem RF.

Na podstawie nowych europejskich wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia chorych z częstoskurczami nadkomorowymi z 2019 roku [8] można podać następujące zasady postępowania w przypadku AVNRT:

- **u chorych niestabilnych hemodynamicznie** zaleca się zsynchronizowaną kardiwersję elektryczną (I, B);
- **u chorych stabilnych hemodynamicznie** zaleca się manewry pobudzające nerw błędny, najlepiej w pozycji leżącej na wznak z uniesionymi nogami (I, B). W sytuacji, gdy manewry pobudzające nerw błędny zawodzą, zaleca się podanie adenozyyny (6–18 mg w bolusie *i.v.*; I, B), a w przypadku braku skuteczności adenozyyny — podanie werapamilu lub diltiazemu *i.v.* (IIa, B) albo beta-adrenolityków, esmololu lub metoprololu *i.v.* (IIa, C);
- **w leczeniu przewlekłym** ablację przeskórną zaleca się w przypadku objawowego, nawracającego AVNRT (I, B). Diltiazem lub werapamil (ale wyłącznie u chorych bez niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory) lub beta-adrenolityki (u pozostałych) należy rozważyć, jeśli ablacja jest niepożądana lub niewykonalna (IIa, B);
- **powstrzymanie się od leczenia** należy rozważyć u chorych z minimalnymi objawami, z bardzo rzadko występującymi, krótkotrwałymi epizodami częstoskurczu (IIa, C).

U omawianego pacjenta zdecydowano o wykonaniu EPS i ablacji RF, tym bardziej, że we wspomnianych wytycznych ESC znalazło się zalecenie, aby przeprowadzać zabiegi ablacji AVNRT również u pacjentów w podeszłym wieku (zaawansowany wiek nie jest przeciwwskazaniem do ablacji tej arytmii). W 2011 roku Hoffmann i wsp. [9] opublikowali wyniki dużego rejestru pacjentów poddawanych

ablacjom z powodu AVNRT. W pracy tej jednoznacznie wykazano, że ablacja omawianej arytmii jest wysoce skuteczna i bezpieczna oraz że nie zwiększa ryzyka całkowitego bloku AV u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, mimo częstszego występowania u nich strukturalnej choroby serca. Na tym etapie leczenia opisywany pacjent miał już wszczepiony rozrusznik serca, więc ewentualne zagrożenie pogłębieniem zaburzeń przewodnictwa AV przez ablację w obrębie AVN nie było już istotne. Autorzy wspomnianego rejestru uznali ablację AVNRT za preferowany sposób leczenia także pacjentów w podeszłym wieku [9].

Omdlenie — akt trzeci: hipotonia ortostatyczna

Trzecim problem opisywanego pacjenta była nasilona hipotonia ortostatyczna. Rozpowszechnienie tego stanu klinicznego jest największe wśród osób w podeszłym wieku, a w niektórych grupach seniorów, na przykład u rezydentów zakładów opiekuńczo-leczniczych, sięga nawet 50% [10]. Autorzy wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 roku pokreślili, że przy pierwszorazowej ocenie u wszystkich pacjentów z podejrzanym lub rozpoznany nadciśnieniem tętniczym należy przeprowadzić próbę ortostatyczną [11]. Polega ona na wykonaniu pomiarów BP po 1. i 3. minucie od zmiany pozycji z siedzącej na stojącą. Hipotonię ortostatyczną należy rozpoznać, gdy nastąpi **obniżenie wartości skurczowego BP o co najmniej 20 mm Hg** lub **rozkurczowego BP o co najmniej 10 mm Hg**, lub do **obniżenia skurczowego BP poniżej 90 mm Hg**. Próbę ortostatyczną należy rozważyć u osób w podeszłym wieku, chorych na cukrzycę lub cechujących się podwyższonym ryzykiem rozwoju hipotonii ortostatycznej (schorzenia neurologiczne). U takich pacjentów należy także rozważyć przedłużenie do 5 minut próby oceny ortostatycznego spadku BP [11].

Samo nadciśnienie tętnicze u osoby w podeszłym wieku jest związane ze zwiększoną sztywnością naczyń, obniżoną wrażliwością baroreceptorów oraz pobudzeniem układu współczulnego, co przejawia się znaczną zmiennością BP [11]. U omawianego pacjenta wykonano typową próbę ortostatyczną, która ujawniła znaczący spadek BP już po przyjęciu pozycji siedzącej. Wkrótce po pełnej pionizacji występowały dalszy spadek BP i typowe objawy hipotonii ortostatycznej: zimne poty, tachykardia, mroczki przed oczami, a nawet pełne omdlenie. Zjawisko to obserwowano również — choć rzadziej niż na początku hospitalizacji — po wszczepieniu pacjentowi rozrusznika serca i wykonaniu ablacji AVNRT.

Podstawowym zaleceniem u pacjentów z hipotonią, zwłaszcza w starszym wieku, jest odpowiednia dobowo podaż płynów. Postępowanie takie — prowadzone u opisywanego pacjenta zarówno drogą *p.o.*, jak i *i.v.* — nie spowodowało istotnego ograniczenia epizodów hipotonii ortostatycznej. Połączenie lekowe, które jest wskazywane w wytycznych PTNT jako mogące szczególnie często powodować hipotonię ortostatyczną, to diuretyk stosowany łącznie z alfa-adrenolitykiem [11]. Zwraca się też uwagę na leki hipotensyjne z grup beta-adrenolityków i substancji działających centralnie [12, 13]. Z jednej strony, opisywany pacjent stosował od kilku lat — bez objawów hipotonii — z powodów urologicznych doksazosynę w dawce 4 mg w godzinach wieczornych, a także diuretyk tiazydopodobny (indapamid 1,25 mg) w leku złożonym w godzinach porannych. Objawy hipotonii i omdlenia zaczęły występować dopiero 4–5 miesięcy przed opisywaną hospitalizacją. Z drugiej strony, kilkakrotnie w ciągu tygodnia pacjent miał wyższe BP do 160–180/90–110 mm Hg. Wobec tego zmodyfikowano dotychczasowe leczenie przeciwnadciśnieniowe: zmniejszono wieczorną dawkę alfa-adrenolityku i poranną inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) oraz odstawił indapamid. Ze względu na stwierdzoną hipokaliemię wprowadzono do leczenia diuretyk oszczędzający potas (spironolakton) oraz zwiększono dawkę metoprololu o przedłużonym działaniu, uzyskując po 3 dniach kontrolę BP i ustąpienie hipotonii ortostatycznej (tab. 2).

Chociaż korzyści z obniżania BP u osób w podeszłym wieku są porównywalne z uzyskiwanymi w młodszych grupach wiekowych, to z powodu znacznie mniejszych zdolności adaptacyjnych układu krążenia i dużego ryzyka występowania hipotonii ortostatycznej leczenie w tej grupie wiekowej należy prowadzić ostrożnie. Ostrożność polega głównie na wolniejszym — niż w młodszych grupach wiekowych — zwiększaniu dawek leków przeciwnadciśnieniowych i ścisłym obserwowaniu działań niepożądanych, przede wszystkim w postaci hipotonii ortostatycznej. Ta ostatnia może być bowiem przyczyną upadków, co wiąże się z ryzykiem urazów i wystąpienia trwałej niesprawności [1].

U starszych pacjentów może występować równolegle kilka problemów „kardiologicznych” odpowiedzialnych za pojawienie się jednego określonego objawu (np. nawracających omdleń). Ponadto, ze względu na obecność chorób współistniejących, u części osób diagnozowanie i leczenie są trudne — konieczne jest wielowymiarowe

spojrzenie na występujące symptomy. U opisywanego mężczyzny podczas jednej hospitalizacji rozpoznano kilka chorób układu sercowo-naczyniowego mogących być przyczyną omdleń: objawową bradykardię, AVNRT oraz hipotonię ortostatyczną przy obecnych także okresowo wysokich wartościach BP. Skuteczne leczenie tych zaburzeń wymagało trafnych rozpoznań i wdrożenia specjalistycznego leczenia — wszczęcia rozrusznika serca i wykonania ablacji, a także zmian w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Brignole M, Moya A, de La, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1883–1948, doi: [10.1093/eurheartj/ehy037](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037), indexed in Pubmed: [29562304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562304/).
2. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. Wytyczne ESC dotyczące stymulacji serca i terapii resynchronizującej w 2013 roku. *Kardiol Pol*. 2013; 71 (supl. V): 133–192.
3. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 20: 932–987, doi: [10.1016/j.jacc.2018.10.043](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.043), indexed in Pubmed: [30412710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30412710/).
4. Hafeez Y, Grossman SA. Sinus bradycardia. *StatPearls* [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493201/> (May 15, 2020).
5. Sodeck GH, Domanovits H, Meron G, et al. Compromising bradycardia: management in the emergency department. *Resuscitation*. 2007; 73(1): 96–102, doi: [10.1016/j.resuscitation.2006.08.006](https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.08.006), indexed in Pubmed: [17212976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17212976/).
6. Ali N, Keene D, Arnold A, et al. His bundle pacing: a new frontier in the treatment of heart failure. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018; 7(2): 103–110, doi: [10.15420/aer.2018.6.2](https://doi.org/10.15420/aer.2018.6.2), indexed in Pubmed: [29967682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29967682/).
7. Trusz-Gluza M., Leśniak W.: Częstoskurcz nawrotny w węźle przedsionkowo-komorowym (częstoskurcz węzłowy nawrotny, AVNRT). *Interna Szczeklika*. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.6.2> (May 15, 2020).
8. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E et al. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z częstoskurczem nadkomorowym (2019). *Kardiol Pol.*, Zeszyty edukacyjne 2019; 2: 8–81. https://www.mp.pl/kardiologiapolska/static/pdf/KP-ZE_WYTYCZNE_SVT_2019.pdf (May 15, 2020).
9. Hoffmann BA, Brachmann J, Andresen D, et al. Ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in the elderly: results from the German Ablation Registry. *Heart Rhythm*. 2011; 8(7): 981–987, doi: [10.1016/j.hrthm.2011.02.008](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.02.008), indexed in Pubmed: [21315834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21315834/).
10. Ali A, Ali NS, Waqas N, et al. Management of orthostatic hypotension: a literature review. *Cureus*. 2018; 10(8): e3166, doi: [10.7759/cureus.3166](https://doi.org/10.7759/cureus.3166), indexed in Pubmed: [30357001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30357001/).
11. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. *Nadciśn Tętn Prakt*. 2019; 1: 1–86.
12. Schoenberger JA. Drug-induced orthostatic hypotension. *Drug Saf*. 1991; 6(6): 402–407, doi: [10.2165/00002018-199106060-00002](https://doi.org/10.2165/00002018-199106060-00002), indexed in Pubmed: [1793521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1793521/).
13. Verhaeverbeke I, Mets T. Drug-induced orthostatic hypotension in the elderly: avoiding its onset. *Drug Saf*. 1997; 17(2): 105–118, doi: [10.2165/00002018-199717020-00003](https://doi.org/10.2165/00002018-199717020-00003), indexed in Pubmed: [9285201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9285201/).

O załawkach P w zapisach EKG ze stymulacją serca — część pierwsza

P waves in ECG with pacing: part one

Rafał Baranowski

Klinika Zaburzeń Rytmu Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie

W ostatnim artykule poruszałem problem trudności w rozpoznawaniu załawków P w elektrokardiogramie (EKG) w przypadkach, gdy nie ma wszczepionego stymulatora. Ten sam problem może się pojawić w zapisach EKG z widoczną stymulacją serca.

Zacznijmy od pierwszego zapisu.

Pacjent ma wszczepiony stymulator VVI, częstość podstawowa 70/min. W EKG widać wystymulowane zespoły komorowe; czarne znaczniki prezentują stymulację. Są tylko zespoły wystymulowane, nie ma pobudzeni dodatkowych ani pobudzeń związanych z rytmem własnym. Czy to koniec opisu elektrokardiogramu? Pamiętajmy, że stymulator to taka „dodatkowa proteza” dla własnego układu bodźco-przewodzącego. Zawsze szukajmy cech rytmu własnego. W przypadku stymulacji VVI najbardziej logiczny rytm, jaki można zobaczyć w EKG, to migotanie przedsionków. Czy tak jest w tym zapisie? Tym razem nie. Pacjent ma rytm zatokowy około 55/min, który jest wolniejszy od stymulacji. Prawdopodobnie to jedna z przyczyn, dla których nie jest w stanie „poprowadzić” rytmu serca; nie wiadomo również, jak wydolne jest przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Skąd wiadomo, że to rytm zatokowy? Między trzecim a czwartym zespołem QRS dobrze widać morfologię załamka P — jest to załamek P zatokowy (P dodatnie w odprowadzeniach I i II oraz

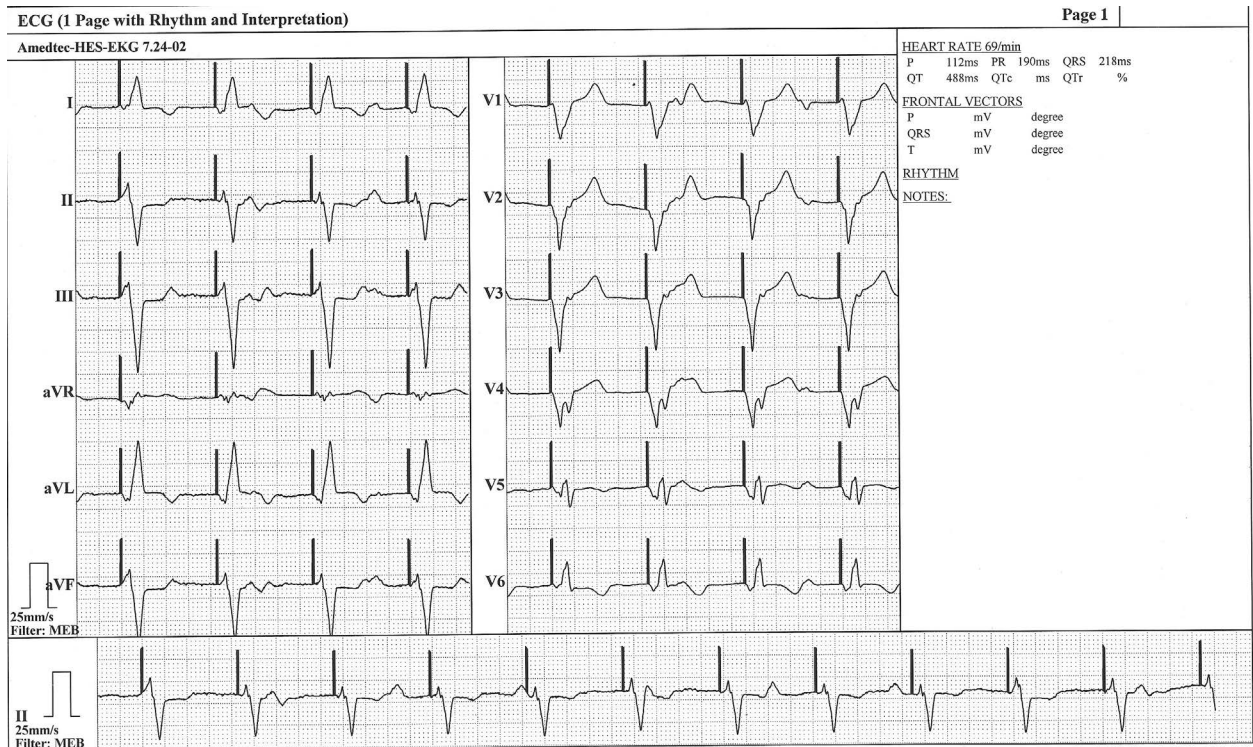
ujemne w odprowadzeniu aVR). Na dolnym pasku trzeba znaleźć dziewięć załawków P. „Chowają się” w różnych zakamarkach, ale warto poćwiczyć ich poszukiwanie. Na końcu artykułu będzie rozwiązanie zagadki. Jak zatem powinien brzmieć opis tego zapisu EKG? Rytm zatokowy 55/min. Stymulacja komory. W ewolucjach wystymulowanych widoczne cechy martwicy v zespoły QR w odprowadzeniach I, aVL V5 i V6. Objaw Cabrery w odprowadzeniu V4 (zazębienia części wstępującej załamka S). Natomiast klinicznie mamy tu do czynienia z niedopasowaniem rytmu serca i trybu stymulacji. Prawdopodobnie u pacjenta samoczynnie powrócił rytm zatokowy, bo przy rytmie zatokowym nie wszczepiono by mu stymulatora jednojamowego. Co zrobić? Wszystko zależy od samopoczucia pacjenta. Jeśli utrzyma rytm zatokowy dłużej, to można rozważać doszczepienie elektrody przedsionkowej — z pewnością w momencie wymiany urządzenia, gdy bateria się wyczerpie. Na pewno w tej sytuacji nie odstawiamy leczenia przeciwzakrzepowego, ponieważ nie wiemy jak długo taki rytm się utrzyma.

Teraz popatrzmy na drugi zapis.

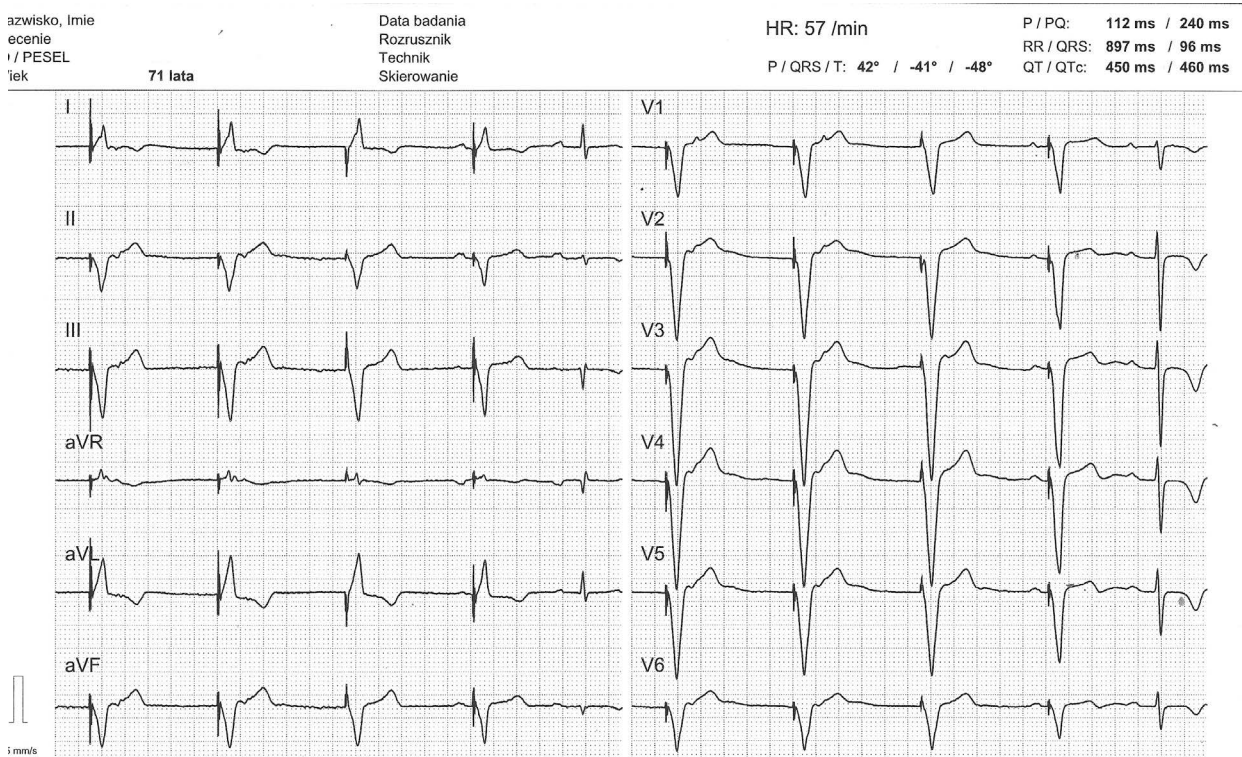
W tym zapisie mamy widocznych pięć zespołów QRS (zapis symultaniczny — widać 5 pobudzeń w prezentacji 12-odprowadzeniowej). Widoczne są iglice stymulacji komory przed czterema pierwszymi zespołami QRS. Czwarty zespół ma nieco inną morfologię, ale zbliżoną do morfologii trzech pierwszych zespołów QRS. Ostatni zespół QRS to pobudzenie „własne” — widać przed nim załamek P zatokowy. Czy to jedyny załamek P w tym EKG? Popatrzmy na powiększony obraz odprowadzenia II.

Przed czwartym zespołem QRS również widać załamek P; odstęp między załawkami P wynosi około 840 ms, co oznacza częstotliwość około 70/min. To tłumaczy,

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Rafał Baranowski
Klinika Zaburzeń Rytmu Serca
Instytut Kardiologii w Warszawie
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel. 22 815 40 14, faks 22 343 45 02
e-mail: rbaranowski@ikard.pl



Rycina 1. Zapis elektrokardiograficzny wykonany u pacjenta ze stymulatorem VVI/min



Rycina 2. Zapis elektrokardiograficzny wykonany u pacjenta z wszczepionym jednojamowym kardiowerterem-defibrylatorem — ustawiona częstość podstawowa 55/min



Rycina 3. Powiększony obraz odprowadzenia II z zapisu z ryciny 2



Rycina 4. Fragment zapisu elektrokardiograficznego z ryciny 1 z zaznaczonymi załawkami P

dłaczego „znika” stymulacja — rytm zatokowy jest szybszy, a przewodzenie przedsionkowo-komorowe pozostaje czynne (aczkolwiek jest blok I stopnia). Dlaczego w takim razie pierwsze QRS są wystymulowane, a nie przewodzone z rytmu zatokowego? Nie widzimy przed nimi załawków P zatokowych, a co jeszcze istotniejsze? Popatrzmy na dwa pierwsze zespoły QRST. Za pierwszymi dwoma zespołami QRS widać wsteczne załamki P. Popatrzmy na powiększone odprowadzenie II — to nie są załamki rytmu zatokowego, nie ta morfologia. Teraz widzimy logiczną sekwencję zdarzeń. W pierwszych dwóch pobudzeniach wsteczne załamki P utrudniają pojawienie się własnych załawków P zatokowych (zapewne też czynność rytmu zatokowego jest dodatkowo spowolniona lub zablokowana, np. poprzez blok zatokowo-predsionkowy). Po trzeciej ewolucji nie widać wstecznego załamka P, po niej pojawia się załamek P zatokowy, czwarta ewolucja jest zsumowana (bardziej wystymulowana niż własna), a potem przewodzenie przejmuje zatoka. Dlaczego nie ma wstecznego P po trzeciej ewolucji? Prawdopodobnie załamek P zatokowy

nakłada się na wystymulowany zespół QRS. Jego obecność uniemożliwia pojawienie się wstecznej aktywacji przedsionka. Innym możliwym wytłumaczeniem jest możliwy „zanik” przewodzenia wstecznego — wsteczny blok przewodzenia komorowo-predsionkowego. Nie rozstrzygniemy tego problemu w jednoznaczny sposób. Ważne jest, że wróciła zatoka i przejęła prowadzenie rytmu. Jeszcze uwagi uzupełniające. Ciekawostka tego EKG to fakt, że przewodzenie wsteczne jest „sprawniejsze” niż przewodzenie przedsionkowo-komorowe (tu mamy blok I stopnia). Ujemne załamki T w odprowadzeniach V2–V6 to oczywiście obraz „pamięci elektrycznej”, a nie cecha diagnostyczna ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST.

Na koniec rozwiązanie zagadki z ryciny 1: gdzie są zatem załamki P?

Rytm załawków P jest widoczny, choć część z załawków nie jest łatwo dostrzegalna — dotyczy to zwłaszcza tych, które tylko nieznacznie modyfikują morfologię wystymulowanych zespołów QRS, jak załamki pierwszy, piąty i ósmy.

