



Polskie Towarzystwo
Nadciśnienia Tętniczego



Polskie Towarzystwo
Medycyny Rodzinnej



Sekcja Farmakoterapii
Sercowo-Naczyniowej PTK

Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2021, tom 18, nr 1, strony 1–46



Zaburzenia gospodarki potasowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym
Potassium disorders in patients with arterial hypertension

Stanisław Surma, Marcin Adamczak

Leczenie przeciwkrzepliwe w ramach profilaktyki udaru niedokrwienego u osób starszych z migotaniem przedsionków
Anticoagulation as ischaemic stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation

Wiktoria Kowalska, Witold Streb, Zbigniew Kalarus

Cukrzyca a choroba koronawirusowa 2019
Diabetes and coronavirus disease 2019

Katarzyna Pasterczyk-Bielska, Piotr Gajda, Grzegorz Dzida

Dieta a metabolity mikrobioty jelitowej i ryzyko sercowo-naczyniowe wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek
Diet, metabolites of intestinal microbiota and cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease

Sylwia Czaja-Stolc, Sylwia Małgorzewicz



XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

Ryzyko sercowo-naczyniowe: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia,
hiperglikemia i inne ważne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Gdańsk, 24–26 czerwca 2021 roku

Polska Filharmonia Bałtycka im. Fryderyka Chopina
ul. Ołowianka 1



www.zjazd.ptnt.pl



17zjazdptnt@viamedica.pl



58 320 94 94

ORGANIZATOR



Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)



10-0290.001.011



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 hab. n. med. Marcin Barylski (Łódź)

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

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

Prof. 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)

Prof. 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)

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Zdrojewski (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

Prof. 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)

Prof. 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. Świątokrzyska 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. Świątokrzyska 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>

Prenumerata

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

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. Świątokrzyska 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



20-000-0001-001



VIA MEDICA

BEZPŁATNE UCZESTNICTWO

PATRONAT

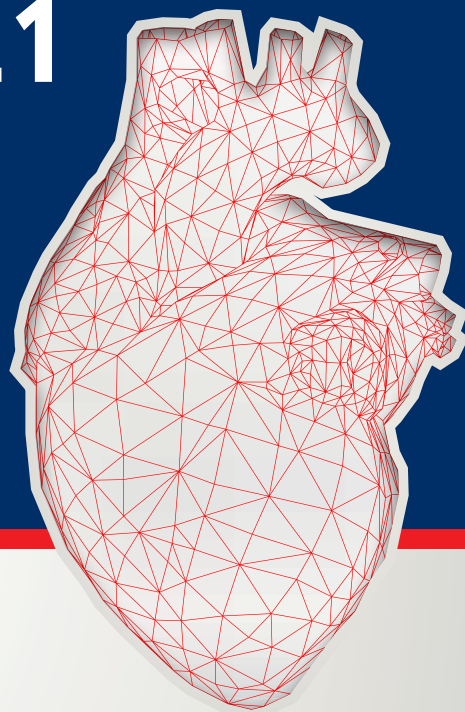


IX Forum Chorób Sercowo-Naczyniowych z Lipidologią 2021

PRZEWODNICZĄCY KOMITETU NAUKOWEGO:

prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC



VIRTUAL MEETING



Terminy spotkań:

- GDAŃSK 25.03.2021
- KATOWICE 26.03.2021
- KRAKÓW 23.04.2021
- BYDGOSZCZ 24.04.2021
- POZNAŃ 7.05.2021
- OLSZTYN 8.05.2021
- KIELCE 21.05.2021
- LUBLIN 22.05.2021
- WARSZAWA 29.10.2021
- BIAŁYSTOK 30.10.2021
- WROCŁAW 26.11.2021
- ŁÓDŹ 27.11.2021

www.forum.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PARTNER



PATRONAT MEDIALNY



20-6093.001.002

Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).

Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2021, tom 18, nr 1

Spis treści

Nadciśnienie tętnicze	Zaburzenia gospodarki potasowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym Potassium disorders in patients with arterial hypertension Stanisław Surma, Marcin Adamczak	1
Zaburzenia rytmu serca	Leczenie przeciwkrzepliwe w ramach profilaktyki udaru niedokrwiennego u osób starszych z migotaniem przedsionków Anticoagulation as ischaemic stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation Wiktoria Kowalska, Witold Streb, Zbigniew Kalarus	20
Diabetokardiologia	Cukrzyca a choroba koronawirusowa 2019 Diabetes and coronavirus disease 2019 Katarzyna Pasterczyk-Bielska, Piotr Gajda, Grzegorz Dzida	27
Nefrokardiologia	Dieta a metabolity mikrobioty jelitowej i ryzyko sercowo-naczyniowe wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek Diet, metabolites of intestinal microbiota and cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease Sylvia Czaja-Stolc, Sylwia Małgorzewicz	31
Przypadki kliniczne	Rola wywiadu w diagnostyce ostrego zespołu wieńcowego w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej — opis przypadku 61-letniej kobiety z niestabilną dławicą piersiową Priority of proper history taking when diagnosing acute coronary syndrome in primary care — case study of 61-year-old female with unstable angina Mateusz Marzec, Katarzyna Dziubek, Beata Wożakowska-Kapłon	39



WWW.OLAMED.COM.PL

Kardiologiczny sprzęt diagnostyczny

Profesjonalny sprzęt także do użytku domowego

**APARATY EKG, HOLTERY EKG
MONITORY FUNKCJI ŻYCIOWYCH**

Zapraszamy do całodobowego sklepu olamed.com.pl
email: biuro@olamed.com.pl
tel 535 172 996

Zaburzenia gospodarki potasowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym

Potassium disorders in patients with arterial hypertension

Stanisław Surma^{ORCID}, Marcin Adamczak^{ORCID}

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

STRESZCZENIE

Zaburzenia gospodarki potasowej obejmują hiperkaliemię i hipokaliemię. Hiperkaliemia jest powikłaniem stosowania leków zmniejszających wytwarzanie reniny w aparacie przykłębuszkowym, ograniczających aktywność enzymu konwertującego angiotensynę, antagonistów receptora angiotensyny, zmniejszających wytwarzanie aldosteronu, zmniejszających aktywność nabłonkowego kanału sodowego oraz leków zmniejszających ilość sodu docierającego do cewki zbiorczej. Ponadto hiperkaliemia występuje u chorych na przewlekłą chorobę nerek oraz z ostrym uszkodzeniem nerek. Hipokaliemia natomiast stanowi najczęściej powikłanie stosowania tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych, pętlowych leków moczopędnych, hiperaldosteronizmu pierwotnego, a także spożywania produktów zawierających lukrecję. Mechanizmem prowadzącym do hipokaliemii w wyżej wymienionych sytuacjach jest nadmierna utrata potasu z moczem. W celu zmniejszenia ryzyka hiperkaliemii i hipokaliemii należy przede wszystkim monitorować stężenie potasu w osoczu u wszystkich chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tych zaburzeń, a następnie — biorąc pod uwagę aktualną kaliemię — modyfikować leczenie farmakologiczne i dietetyczne.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (1), 1–19

Słowa kluczowe: hiperkaliemia, hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze

ABSTRACT

Potassium disorders include hyperkalemia and hypokalemia. Hyperkalemia is an adverse effect of drugs that reduce the production of renin in the juxtaglomerular apparatus, reduce the activity of the angiotensin converting enzyme, antagonize of the angiotensin receptor, reduce the production of aldosterone, reduce the activity of the epithelial sodium channel, and drugs that reduce the amount of sodium reaching the collecting tube. Moreover, hyperkalemia occurs in patients with chronic kidney disease and acute kidney injury. Hypokalemia, on the other hand, is the most common complication of the use of thiazide and thiazide-like diuretics and loop diuretics. It occurs in patients with primary hyperaldosteronism, and after the consumption of liquorice-containing food products. The mechanism leading to hypokalemia in the above-mentioned clinical situations is the excessive loss of potassium in the urine. In order to reduce the risk of hyperkalemia and hypokalemia, it is necessary to inform patients about their symptoms and to monitor the concentration of potassium in plasma in all patients at increased risk of such electrolyte disorders, and subsequently adjust pharmacotherapy and diet.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (1), 1–19

Key words: hyperkalemia, hypokalemia, arterial hypertension

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

GOSPODARKA POTASOWA USTROJU

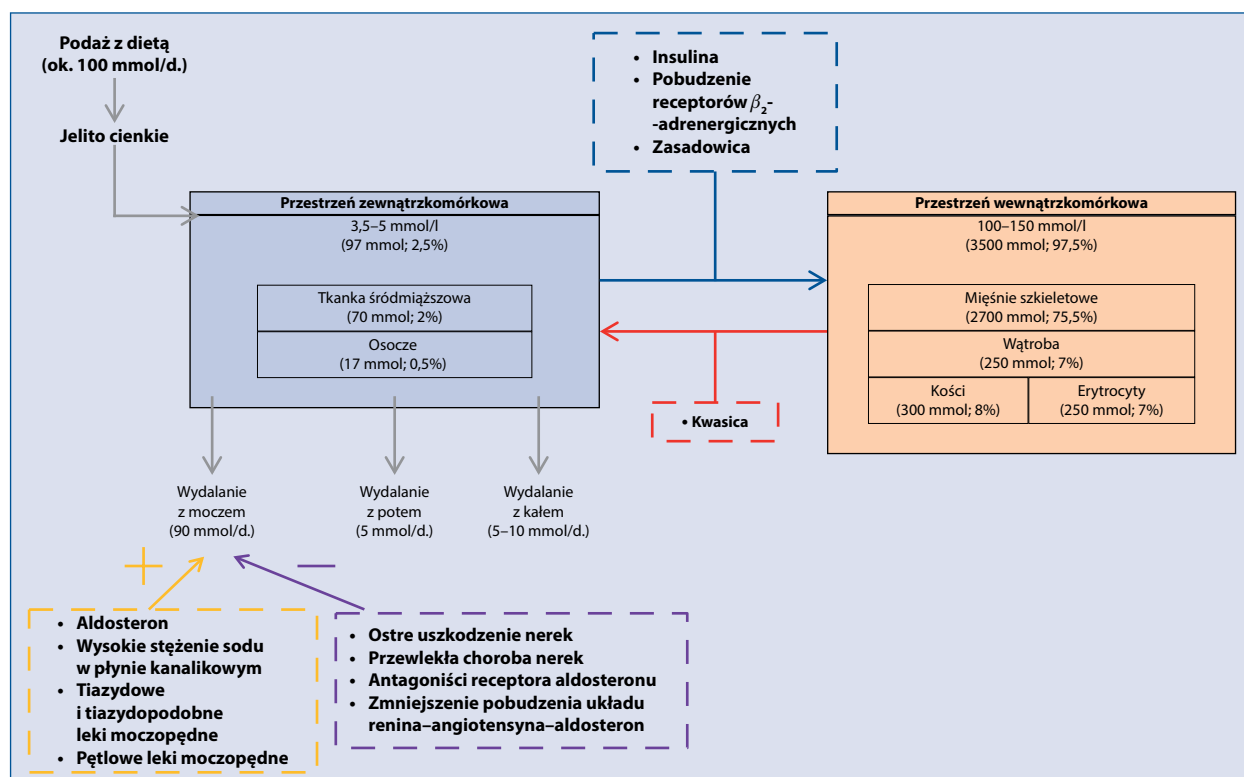
Zawartość potasu w organizmie człowieka o masie ciała 70 kg wynosi około 3500 mmol (tj. ok. 150 g; ok. 50 mmol/kg mc.). Większość potasu, bo 98%, znajduje się wewnątrzkomórkowo, natomiast pozostałe 2% jest zlokalizowane w przestrzeni zewnątrzkomórkowej [1]. Głównym rezerwuarem potasu są komórki mięśni szkieletowych, które zawierają 75% całkowitej jego ilości w organizmie (ok. 2700 mmol). Duża ilość potasu znajduje się również w erytrocytach, hepatocytach oraz w kościach. W erytrocytach stężenie potasu wynosi około 160 mmol/l, co powoduje, że nawet przy niewielkiej hemolizie może dojść do znacznego zwiększenia kaliiemii [2]. W osoczu znajduje się tylko 1% całkowitej ilości potasu w organizmie (10–15 mmol). Stężenie potasu w osoczu jest 30-krotnie mniejsze niż wewnątrz komórek (4–

–5 mmol/l vs. 140 mmol/l). Tak duży gradient stężenia potasu (szczególnie pomiędzy przestrzenią zewnątrzkomórkową a cytoplazmą komórek mięśni szkieletowych) jest utrzymywany dzięki aktywności pompy sodowo-potasowej (ATP-aza $3\text{Na}^+ / 2\text{K}^+$) [3]. Stężenie potasu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej jest głównym czynnikiem decydującym o zmianach potencjału spoczynkowego komórek, a tym samym o ich zdolności do pobudzenia i przewodzenia impulsów. Zmniejszenie stężenia potasu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej doprowadza do zwiększenia różnicy potencjału między przestrzenią zewnątrzkomórkową i wnętrzem komórki, czyli do repolaryzacji. Natomiast zwiększenie stężenia potasu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej doprowadza do zmniejszenia różnicy potencjału między przestrzenią zewnątrzko-

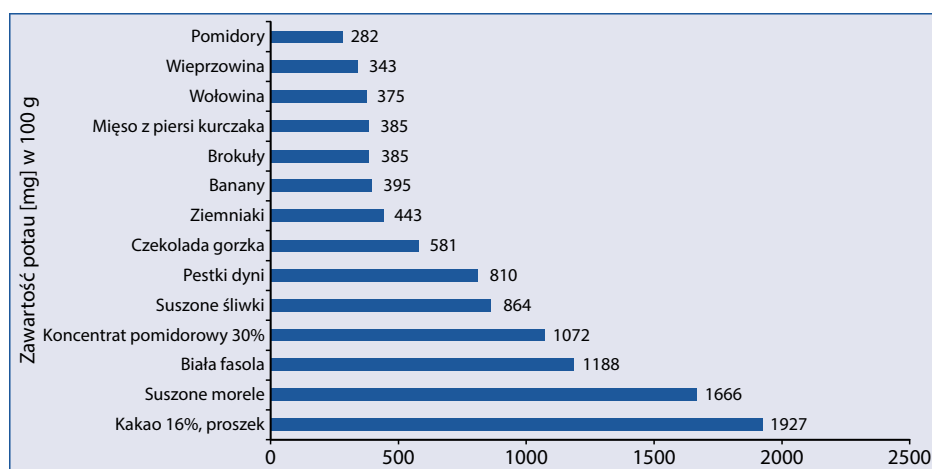
mórkową i wnętrzem komórki, czyli do depolaryzacji [4, 5].

Stężenie potasu we krwi zależy od jego podaży z dietą lub podania drogą parenteralną, wydalania przez nerki lub przewod pokarmowy oraz przemieszczania potasu z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do przestrzeni wewnątrzkomórkowej (transmineralizacja) (ryc. 1) [6–8].

Dzienna podaż potasu w diecie wynosi 20–100 mmol. Najwięcej potasu zawierają kakao, suszone morele, biała fasola i koncentraty pomidorowe (ryc. 2). Bogate w potas są również orzechy arachidonowe, nać pietruszki, czekolada oraz ziemniaki [9]. Głównym źródłem potasu w diecie Polaków są ziemniaki, które dostarczają blisko 25% tego pierwiastka. Wchłanianie spożytego potasu odbywa się w górnym odcinku jelita cienkiego, w mechanizmie biernego transportu [10].



Rycina 1. Metabolizm potasu (opracowano na podstawie [8])



Rycina 2. Zawartość potasu w wybranych produktach spożywczych gotowych do spożycia (opracowano na podstawie [9])

W warunkach fizjologicznych 90% spożytego potasu jest wydalane przez nerki, 5–10% potasu — przez przewód pokarmowy, natomiast 5% — z potem. Udział przewodów pokarmowego w wydalaniu potasu może ulec zwiększeniu do 30–40% u chorych na przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) [6,7]. Czynniki, które zmniejszają wydalanie potasu z moczem (tj. kaliurię), to kwasica metaboliczna, stosowanie leków zmniejszających aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz stosowanie inhibitorów nablonekowego kanału sodowego (ENaC, *epithelial sodium channel*). Do czynników nasilających kaliurę należą natomiast zwiększony napływ sodu i wodorowęglanów do cewki dalszej (w tej części nefronu dochodzi do wymiany jonów sodu na jony potasu, które są następnie wydalane z moczem), aldosteron, zasadowica metaboliczna (wymiana jonów potasu na jony wodoru w cewce zbiorczej nefronu) oraz duża podaż potasu (obciążenie przewodu pokarmowego potasem aktywuje, jak dotąd niezidentyfikowane, sygnały z jelit i mózgu, które zwiększają kaliurę w mechanizmie niezależnym od aldosteronu) [11].

Głównymi czynnikami pobudzającymi przemieszczanie potasu z przestrzeni wodnej pozakomórkowej do wewnątrzkomórkowej są insulina, agoniści receptorów beta-adrenergicznych i anion wodorowęglanowy.

Hiperkaliemia może powodować zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca, może prowadzić do zmniejszenia efektywności leczenia nefroprotektoryjnego w wyniku zaprzestania przez chorego stosowania leków zmniejszających aktywność układu renina–angiotensyna) oraz może być bezpośrednim powodem rozpoczęcia dializoterapii [12–14]. Hipokaliemia natomiast wywołuje repolaryzację błony komórkowej miocytów i neuronów, zwiększając potencjał spoczynkowy tych komórek. Oddziałując na komórki układu bodźcotwórczego i przewodzącego serca, hipokaliemia wywołuje skrócenie czasu depolaryzacji oraz obniżenie progu pobudliwości, prowadząc do zaburzeń rytmu serca [15].

PRAWIDŁOWE STĘŻENIE POTASU W OSOCZU

Oznaczanie stężenia potasu w osoczu należy do podstawowych badań laboratoryjnych, które należy

wykonać u każdego chorego z nadciśnieniem tętniczym [16]. Górna i dolna granica normy stężenia potasu w osoczu pozostaje, jak dotąd, kwestią dyskusyjną. W licznych badaniach stwierdzono istnienie zależności pomiędzy kaliemią a śmiertelnością przybierającą kształt krzywej „U” [17]. Wyniki niedawno opublikowanej metaanalizy badań obserwacyjnych wskazują, że najwyższa śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny występowała przy kaliemii ponad 5,5 mmol/l (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 1,22 (1,15–1,29)), natomiast najniższa przy kaliemii wynoszącej 4–4,5 mmol/l [18]. Wyniki te zostały potwierdzone w badaniu Brueske i wsp. [19] obejmującym 9681 chorych przyjętych na oddział intensywnej terapii. W badaniu tym najmniejsze ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego charakteryzowało chorych z kaliemią 4–4,4 mmol/l, a śmiertelność wewnątrzszpitalna ulegała zwiększeniu o 44% przy kaliemii przekraczającej 5,0 mmol/l [19]. Einhorn i wsp. [20] w badaniu obejmującym 245 tys. osób z populacji ogólnej stwierdzili, że hiperkaliemia (kaliemia > 5,5 mmol/l) kilkakrotnie zwiększa śmiertelność krótkoterminową (jednodniową).

Co więcej, Gasparini i wsp. [21] w badaniu obejmującym 831 760 chorych na CKD w różnych stadiach wykazali, że hiperkaliemia (kaliemia $> 5,5$ mmol/l) zwiększa śmiertelność długoterminową [21].

W większości badań obserwacyjnych znamienne zwiększenia ryzyka zgonu obserwuje się u chorych z kaliemią mniejszą niż 3,5 mmol/l. W badaniu Mattsson i wsp. [22] obejmującym 5916 uczestników badania *Copenhagen City Heart Study* analizowano wpływ umiarkowanej hipokaliemii (kaliemia $< 3,7$ mmol/l) na ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz ryzyko udaru mózgu. Wykazano, że chorzy z stężeniem potasu w osoczu mniejszym niż 3,4 mmol/l w porównaniu do osób z normokaliemią charakteryzowali się większym ryzykiem udaru mózgu i większym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [22]. W badaniu autorstwa Hughes-Austin i wsp. obejmującym 9651 uczestników badań *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) i *Cardiovascular Health Study* (CHS), oceniano wpływ hipokaliemii na ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny. W porównaniu z osobami z kaliemią wynoszącą 4–4,4 mmol/l, osoby z kaliemią mniejszą niż 3,5 mmol/l charakteryzowały się o 13% większym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [17]. W badaniu Brueske i wsp. [19] chorzy z kaliemią wynoszącą mniej niż 3,5 mmol/l charakteryzowali się większym ryzykiem zgonu niż ci, u których kaliemia mieściła się w przedziale 4–4,4 mmol/l. Núñez i wsp. [23] wśród 2164 chorych z niewydolnością serca oceniali wpływ hipokaliemii na ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny. Ryzyko to ulegało zwiększeniu przy kaliemii wynoszącej 3,5 mmol/l, osiągając najwyższą wartość przy kaliemii równej 2,5 mmol/l [23]. Aldahl i wsp.

[24] wykazali, że chorzy z przewlekłą niewydolnością serca i hipokaliemią, u których po 8–30 dniach leczenia nie uzyskano prawidłowych stężeń potasu w osoczu, charakteryzowali się znacznie większym ryzykiem zgonu w kolejnych 90 dniach. Podobne wyniki uzyskali Gasparini i wsp. [21]. Najmniejsza śmiertelność 90-, 180- i 365-dniowa wśród chorych z prawidłową czynnością nerek (szacowana filtracja kłębuszkowa [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] ≥ 60 ml/min/1,73 m²) występowała przy kaliemii wynoszącej 3,45–4,95 mmol/l [21]. W badaniu Goyal i wsp. [25], obejmującym dane 38 689 chorych z zawałem serca, analizowano wpływ hipokaliemii na ryzyko zgonu podczas hospitalizacji. Ryzyko to ulegało zwiększeniu przy kaliemii w zakresie 3,0–3,5 mmol, osiągając największą wartość przy kaliemii mniejszej niż 3,0 mmol/l [25]. W ostatnio opublikowanym przeglądzie literatury dotyczącym zaburzeń gospodarki potasowej przeprowadzonym przez Ferreira i wsp. [26] stwierdzono, że najmniejsze ryzyko zgonu u chorych z niewydolnością krążenia występowało przy kaliemii w granicach 4,0–5,0 mmol/l.

Biorąc pod uwagę wyniki powyższych badań obserwacyjnych, większość towarzystw naukowych aktualnie określa hiperkaliemię i hipokaliemię jako stężenie potasu w osoczu wynoszące odpowiednio powyżej 5,0 mmol/l i poniżej 3,5 mmol/l (*American Heart Association* [AHA]/*American College of Cardiology* [ACC]/*Heart Failure Society of America* [HFSA] 2017 oraz *European Society of Cardiology* [ESC] 2016) [27–29]. Niemniej część ekspertów określa mianem hiperkaliemii i hipokaliemii stężenie potasu w osoczu, odpowiednio, większe niż 5,5 mmol/l i mniejsze niż 3,8 mmol/l [8].

Wyniki pomiarów stężenia potasu w surowicy są wyższe niż w osoczu i we krwi pełnej. Zakres wartości prawidłowych stężenia jonów potasu w surowicy jest o 0,2–0,5 mmol/l większy niż w osoczu i we krwi pełnej [30, 31].

Interpretując wynik oznaczenia stężenia potasu w osoczu, należy pamiętać o możliwości wystąpienia zaburzeń rzekomych, tj. hiperkaliemii rzekomej (pseudohiperkaliemii) oraz hipokaliemii rzekomej (pseudohipokaliemii). Hiperkaliemia rzekoma występuje często, bo w niektórych badaniach aż u 1/5 chorych ze stwierdzonym zwiększonym stężeniem potasu w osoczu [6, 32–34]. Ta anomalia laboratoryjna może być spowodowana pozaustrojowym uwalnianiem potasu z krwinek: hemolizą erytrocytów (m.in. w wyniku przedłużonego czasu od pobrania próbki krwi do jej odwirowania; w przypadku odwirowania próbki przed uformowaniem skrzepu krwi; przy kontakcie aspirowanej krwi z zastosowanym do dezynfekcji alkoholem; w przypadku zbyt szybkiej aspiracji próbki krwi oraz zbyt niskiej i zbyt wysokiej temperatury przechowywania próbki krwi), rozpadem płytek krwi w znacznej nadpłytkowości (tj. > 500 tys./ μ l) oraz rozpadem leukocytów przy wyjątkowo dużej leukocytozie (tj. > 70 tys./ μ l). Ponadto hiperkaliemię rzekomą może wywołać przedłużony czas stosowania zacisku utrudniającego odpływ krwi żyłnej (tzw. stazy naczyniowej) wykorzystanego w trakcie pobierania krwi żyłnej, prowadzący do uwolnienia potasu z mięśni położonych dystalnie do niej [6, 32]. Przy podejrzeniu hiperkaliemii rzekomej należy zastosować oznaczenie metodą pomiaru stężenia potasu w próbce krwi pełnej bezpośrednio po jej pobraniu, przy użyciu elektrody jonoselektywnej. W przy-

padku hiperkaliemii rzekomej wynik tak przeprowadzonego oznaczenia będzie diagnostyczny [6, 32].

U chorego ze zmniejszonym stężeniem potasu w osoczu należy zawsze wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tak zwanej hipokaliemii rzekomej. Przyczynami hipokaliemii rzekomej są przechowywanie nieodwirowanej próbki krwi przy leukocytozie większej niż 100 tys./ μ l (granulocyty pobierają potas z osocza) lub zbyt długie przechowywanie próbki krwi z prawidłową liczbą leukocytów w temperaturze 25–28°C [35]. Opisane wyżej zjawisko, tj. hipokaliemia rzekoma, nie występuje jednak często.

HIPERKALIEMIA

Zapadalność

Hiperkaliemia występuje u 1,5–3% osób z populacji ogólnej, ale może dotyczyć do 10% wszystkich hospitalizowanych chorych. W badaniu Brueske i wsp. [19] hiperkaliemia wystąpiła u 12% chorych przyjętych na oddział intensywnej terapii. Hiperkaliemia rzadko występuje u dzieci. Częściej stwierdza się ją u mężczyzn niż u kobiet [36]. Hiperkaliemia wyjątkowo często występuje u chorych z CKD w 5. stadium ($eGFR < 15$ ml/min/1,73 m²). W jednym z badań hiperkaliemię stwierdzono u 32% takich chorych [12, 13, 37–39]. Częstość występowania hiperkaliemii (kaliemia $> 5,0$ mmol/l) w Stanach Zjednoczonych oceniali Betts i wsp. [40]. Autorzy ci wykazali, że hiperkaliemia występuje u 1,6% osób z populacji ogólnej. U około połowy chorych z hiperkaliemią stwierdzono CKD i/lub niewydolność serca [40]. W badaniu autorstwa Chang i wsp. [41], obejmującym prawie 195 tys. chorych z podstawowej opieki zdrowotnej, oceniano częstość występowania hiperkaliemii. Wykazano, że stan ten, definiowany jako ka-

liemia ponad 5,0 mmol/l oraz powyżej 5,5 mmol/l, wystąpiła u odpowiednio 10,8% oraz 2,3% wszystkich osób [41]. We wspomnianej już metaanalizie Coresh i wsp. [18] hiperkaliemia definiowana jako kaliemia ponad 5,0 mmol/l lub powyżej 5,5 mmol/l wystąpiła odpowiednio u 3,3% i 0,5% osób w populacji ogólnej oraz u 17,5% i 4,2% chorych z CKD. W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym autorstwa Einhorn i wsp. [20] obejmującym prawie 246 tys. chorych z populacji ogólnej wykazano, że hiperkaliemia występuje częściej u chorych na CKD i cukrzycę, a także podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blockers*). Podobne wyniki uzyskali Nilsson i wsp. [39] w badaniu obserwacyjnym obejmującym prawie 350 tys. osób z populacji ogólnej. W tym badaniu stwierdzono, że starszy wiek, mniejszy $eGFR$, cukrzyca, niewydolność serca i stosowanie inhibitorów ACEI i/lub ARB wiązały się z większym ryzykiem hiperkaliemii [39].

Patogeneza

Jak to przedstawiono w tabeli 1 [34], mechanizmy prowadzące do hiperkaliemii można podzielić na trzy grupy. Hiperkaliemia może być spowodowana nadmierną podażą potasu (prawie wyłącznie u chorych z upośledzonym wydalaniem potasu z moczem), zmniejszeniem wydalania potasu z moczem oraz transmineralizacją (tj. przemieszczaniem potasu z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do przestrzeni zewnątrzkomórkowej) [6].

Nadmierna podaż potasu

Nadmierna podaż potasu może być spowodowana dużą zawartością

potasu w diecie lub przetaczaniem krwinek czerwonych, a także podawaniem płynów infuzyjnych zawierających potas oraz, w wyjątkowych przypadkach, przeprowadzeniem zabiegu hemodializy przy użyciu płynu dializacyjnego o dużym stężeniu potasu [5].

U osób z prawidłową czynnością nerek hiperkaliemia niezmiernie rzadko może być spowodowana nadmierną podażą potasu w diecie, ponieważ jego nadmiar może zostać wydalony przez nerki (nawet do 400 mmol/d.). Wraz z postępem CKD maleje zdolność nerek do wydalania potasu z moczem. W początkowych stadiach CKD prawidłowe stężenie potasu w osoczu jest utrzymywane dzięki mechanizmom wyrównawczym, takim jak zwiększone cewkowe wydzielenie potasu i zwiększone wydalanie potasu z kałem. Dopiero w bardziej zaawansowanych stadiach CKD ($GFR < 30$ ml/min/1,73 m²) może dojść do znacznej retencji potasu w organizmie [42, 43].

U chorych z CKD zalecane dzienne spożycie potasu zależy głównie od GFR [44, 45]. U chorych z zaburzoną czynnością nerek składniki diety należy dobierać tak, aby zmniejszać spożywanie produktów bogatych w potas (*patrz ryc. 2*) [43]. Do pokarmów o małej zawartości potasu zalicza się ryż, jajka i żółte sery [43]. Warto również pamiętać, że sposób przygotowywania posiłków ma znaczenie pod względem zawartości w nim potasu. Zmniejszenie zawartości potasu w produktach spożywczych można uzyskać poprzez tak zwane podwójne gotowanie bez dodatku soli kuchennej — warzywa należy drobno pokroić, zalać wrzątkiem, moczyć przez kilkadziesiąt minut, kilkakrotnie przepłukać wodą i następnie gotować do miękkości [42, 43].

Tabela 1. Najczęstsze przyczyny hiperkaliemii (opracowano na podstawie [34])

Grupa mechanizmów	Bezpośrednia przyczyna
Nadmierna podaż (prawie wyłącznie u chorych z upośledzonym wydalaniem potasu z moczem)	Produkty spożywcze bogate w potas: nieprzetworzone warzywa i owoce, soki z owoców i warzyw, przetwory pomidorowe
	Glinka czerwona (u chorych z geofagią)
	Wypalone główki zapalek (u chorych z kautopyreiofagią)
	Suplementy diety zawierające potas (np. sól lecznicza z Morza Martwego, SuperSól, Sól ZERO)
Zmniejszone wydalanie potasu w moczu	Leki i produkty lecznicze: cytrynian potasu, dwuwęglan potasu, penicylina G, koncentrat krwinek czerwonych (przechowywany > 14 dni), płyny infuzyjne zawierające potas, hemodializa przy użyciu płynu dializacyjnego o dużym stężeniu potasu
	Przewlekła chroba nerek
	Ostre uszkodzenie nerek
	Hipoaldosteronizm hiporeninowy (u chorych w podeszłym wieku, z neuropatią cukrzycową, z toczniem układowym, nefropatią analogetyczną)
Transmineralizacja	Zespół Gordona
	Leki: ACEI, ARB, antagoniści receptora aldosteronu, antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, amilorid, NLPZ, trimetoprim, pentamidyna, heparyna, ketokonazol, cyklosporyna, takrolimus, niektóre doustne środki antykoncepcyjne (drospirenon, norgestymat, noretyndron, octan noretyndronu)
	Kwasica metaboliczna z prawidłową luką anionową
	Niedobór insuliny (cukrzyca typu 1)
	Hiperglikemia, mannitol
	Rozpad komórek (rabdomioliza, rozpad guza, uraz)
Hemoliza	
	Leki: aminokwasy <i>i.v.</i> (lizyna i arginina — preparat LysaKare, kwas ϵ -aminokapronowy), antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, digoksyna, suksametonium, werapamil

ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*) — inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blockers*) — antagoniści receptora angiotensyny; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie

U chorych leczonych dializą otrzewnową często dochodzi do utraty potasu z płynem dializacyjnym. Dlatego u tych chorych zazwyczaj nie tylko nie zaleca się ograniczenia spożywania potasu w diecie, ale nawet u części z nich może okazać się konieczna suplementacja tego pierwiastka [42]. W takiej sytuacji klinicznej można również rozważyć stosowanie spironolaktonu.

W niskiej temperaturze aktywność ATP-azy $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ w erytrocytach ulega zmniejszeniu, co może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w roztworze do ich przechowania o 1 mmol/l/dobę [46]. Chen i wsp. [47] oceniali wpływ czasu przechowywania koncentratu krwinek czerwonych (kcz) na występowanie śródoperacyjnej hiperkaliemii u chorych poddanych zabiegowi

przeszczepienia wątroby. Badaniem objęto 803 chorych. Ryzyko hiperkaliemii śródoperacyjnej było zwiększone u chorych, którym podano kcz przechowywany dłużej niż 14 dni w porównaniu z tymi, którzy otrzymali kcz przechowywany krócej niż 14 dni. Badacze ci wnioskują, że podawanie kcz przechowywanego przez dłuższy czas może prowadzić do hiperkaliemii śródoperacyjnej. Dlatego przy podawaniu długo przechowywanego kcz należy rozważyć monitorowanie stężenia potasu w osoczu oraz działania służące zapobieganiu i w razie konieczności leczeniu hiperkaliemii [47].

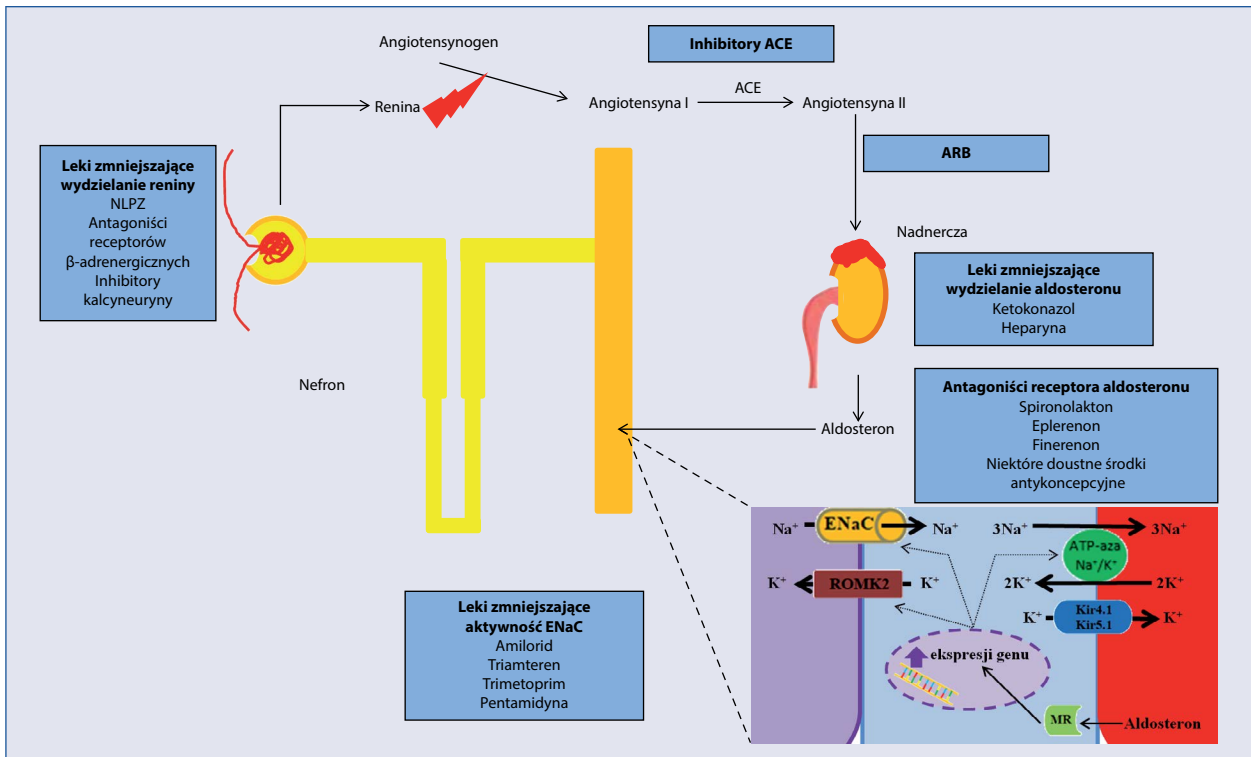
Zmniejszone wydalanie potasu z moczem

Hiperkaliemia w CKD może być spowodowana upośledzeniem fil-

tracji kłębuszkowej (zazwyczaj przy eGFR 15–20 ml/min/1,73 m²) lub zaburzeniami czynności cewek dalszych i cewek zbiorczych u chorych ze śródmiąższowymi chorobami nerek (u chorych po przeszczepieniu nerki, z toczniem układowym, z amyloidozą, a także z nefropatią zaporową). Częstość hiperkaliemii ulega zwiększeniu wraz ze stopniem zaawansowania CKD [34, 48].

W ostrym uszkodzeniu nerek hiperkaliemia występuje w fazie skąpomoczu (lub bezmoczu) i jest wynikiem zmniejszenia przesączania kłębuszkowego [6].

Hiperkaliemia występuje w zespole Gordona (rodzinne nadciśnienie hiperkaliemiczne; pseudohiperaldosteronizm typu II). W takim przypadku jej przyczyną jest mutacja powodująca zwiększone pobudzenie



Rycina 3. Wpływ wybranych leków na metabolizm potasu (opracowano na podstawie [34, 50]); NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — enzym konwertujący angiotensynę; ARB (*angiotensin receptor blockers*) — antagoniści receptora angiotensyny; ENaC (*epithelial sodium channel*) — nabłonkowy kanał sodowy; ROMK2 (*renal outer medullary potassium channel 2*) — kanał potasowy; Kir4.1, Kir5.1 — kanały potasowe; MR (*mineralocorticoid receptor*) — receptor mineralokortykoidowy

kotransportera sodowo-chlorkowego (NCC, *sodium-chloride symporter*) w cewce dalszej. Zwiększenie reabsorpcji sodu powoduje z jednej strony nadciśnienie tętnicze, a z drugiej w wyniku zmniejszenia zawartości sodu w płynie cewkowym docierającym do cewki zbiorczej dochodzi do zmniejszenia pobudzenia kanałów potasowych ROMK2 (*renal outer medullary potassium channel 2*), co powoduje zmniejszenie kaliurii. Inną przyczyną zespołu Gordona może być mutacja *WNK4* (*with-no-lysine kinase 4*) prowadząca do jednoczesnego zwiększenia pobudzenia NCC i zmniejszenia pobudzenia kanałów potasowych ROMK2 [49].

Wiele leków może powodować zmniejszenie wydalania potasu z moczem (ryc. 3). Są to leki zmniejszające wydzielanie reniny w aparacie

przykłębuszkowym, zmniejszające aktywność enzymu konwertującego angiotensynę, ARB, leki zmniejszające wytwarzanie aldosteronu, antagoniści receptora aldosteronu (receptora mineralokortykoidowego [MR, *mineralocorticoid receptor*]), leki zmniejszające aktywność nabłonkowego kanału sodowego w cewce zbiorczej nefronu oraz leki zmniejszające ilość sodu docierającego do cewki zbiorczej nefronu [50].

Do leków zmniejszających wytwarzanie reniny w aparacie przykłębuszkowym należą: antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i inhibitory kalcyneuryny (ryc. 3). Antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, zmniejszając aktywność receptorów beta₁-adrenergicznych zlokalizowanych w mię-

śniówce tętniczki doprowadzającej, wywołują zmniejszenie wydzielania reniny. Stosując te leki, należy oczekiwać zwiększenia kaliemii o 0,3 mmol/l. Hiperkaliemia występuje częściej podczas stosowania nieselektywnych antagonistów receptorów beta-adrenergicznych [6, 34, 50]. Niesteroidowe leki przeciwzapalne, zmniejszając syntezę prostaglandyny I₂, prowadzą do zmniejszenia wydzielania reniny [6, 30, 46]. Inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) zwiększają aktywność NCC w cewkach dalszych nefronu, zwiększając wolemię i prowadząc w tym mechanizmie do zmniejszenia wydzielania reniny [6, 34, 50].

Stosowanie ACEI i ARB u chorych z prawidłową czynnością nerek prowadzi do zwiększenia stężenia potasu w osoczu średnio jedynie o 0,1 mmol/l.

Niemniej u 1–10% chorych leczonych tymi lekami występuje hiperkaliemia [50]. W badaniu *Veterans Affairs (Nephropathy in Diabetes VA-NEPHRON-D)* wykazano, że — obecnie niezalecane — zastosowanie łącznie dwóch leków zmniejszających aktywność układu renina–angiotensyna (tj. losartanu i lisinoprilu) wiązało się z większym ryzykiem hiperkaliemii (> 6 mmol/l) niż stosowanie jedynie losartanu (11,2% vs. 7,2%) [51].

Czynnikami ryzyka hiperkaliemii u chorych stosujących ACEI i/lub ARB są zmniejszony GFR, niewydolność krążenia, cukrzyca oraz hipoadosteronizm hiporeninowy (występujący często u chorych w podeszłym wieku, z neuropatią cukrzycową, z toczniem układowym lub z nefropatią analgetyczną) [50].

Heparyna, zarówno niefrakcjonowana, jak i frakcjonowana, zmniejsza liczbę receptorów AT₁ angiotensyny II w komórkach warstwy kłębkowatej kory nadnerczy i tym samym zmniejsza wytwarzanie aldosteronu (ryc. 3). Podczas stosowania heparyny wystąpienie hiperkaliemii obserwuje się najczęściej po 4–6 dniach od rozpoczęcia terapii. Zwiększenie kaliemii w trakcie stosowania heparyny wynosi 0,2–1,7 mmol/l [50]. Zmniejszenie wydzielania aldosteronu obserwuje się również podczas stosowania leku przeciwgrzybiczego — ketokonazolu (ryc. 3) [50]. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że ketokonazol zmniejsza wytwarzanie glukokortykoidów w nadnerczach. De Coster i wsp. [52] wykazali u szczurów, że podawanie ketokonazolu powodowało znaczne zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu poprzez zmniejszenie aktywności 11-beta-hydroksylazy w korze nadnerczy.

Antagoniści receptora aldosteronu (spironolakton, eplerenon) dzia-

łają w cewkach zbiorczych, zmniejszając aktywność ENaC (ryc. 3) [53]. Zmniejszenie aktywności tego kanału powoduje obniżenie aktywności kanału potasowego ROMK2 i w konsekwencji zmniejszenie wydalania potasu z moczem [6]. W retrospektywnym badaniu Dinsdale i wsp. [54], obejmującym 1663 chorych z niewydolnością serca, u 36% chorych podczas stosowania spironolaktonu stwierdzono hiperkaliemię. Aż u 11% uczestników badania stężenie potasu w osoczu przekraczało 6,0 mmol/l [54]. W metaanalizie 7 randomizowanych badań klinicznych obejmującej 16 tys. chorych z niewydolnością krążenia wykazano, że hiperkaliemia częściej występowała w chorych otrzymujących spironolakton lub eplerenon w porównaniu z przyjmującymi placebo (odpowiednio 18% vs. 8% oraz 5% vs. 3%) [55]. Hiperkaliemia występuje najczęściej podczas pierwszych 10 dni stosowania antagonistów receptora aldosteronu. Ryzyko wystąpienia hiperkaliemii podczas stosowania spironolaktonu lub eplerenonu zależy od dawki i od nasilenia eliminacji sodu z ustroju. Stosowanie spironolaktonu w porównaniu z taką samą dawką eplerenonu może się wiązać z większym ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii, ponieważ aktywne metabolity spironolaktonu wykazują dłuższy okres półtrwania w osoczu niż eplerenon, ponadto spironolakton w większym stopniu działa natriuretycznie niż eplerenon [56]. Do czynników, które zwiększają ryzyko wystąpienia hiperkaliemii u chorych stosujących antagonistów aldosteronu, zalicza się: zmniejszenie GFR, niewydolność krążenia, marskość wątroby, cukrzycę, hipoadosteronizm hiporeninowy (często występujący u chorych w podeszłym wieku, z neuropatią cukrzycową,

z toczniem układowym lub z nefropatią analgetyczną) [50].

Finerenon jest nowym niesterydowym antagonistą receptora aldosteronu (ryc. 3). W randomizowanym badaniu z zastosowaniem placebo autorstwa Bakris i wsp. [57], obejmującym 821 chorych na cukrzycową chorobą nerek, oceniano wpływ finerenonu na kaliemię. Wykazano, że lek ten w porównaniu z placebo powodował zwiększenie kaliemii o 0,2 mmol/l [57]. W metaanalizie trzech badań przeprowadzonej przez Pei i wsp. [58], obejmującej 1520 chorych z niewydolnością serca, porównywano wpływ finerenonu, eplerenonu i spironolaktonu na kaliemię. Stwierdzono, że zwiększenie kaliemii u chorych stosujących finerenon było mniejsze niż u chorych leczonych eplerenonem lub spironolaktonem [58].

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że przyjmowanie niektórych doustnych środków antykoncepcyjnych również może zwiększać ryzyko hiperkaliemii. W badaniu obserwacyjnym autorstwa Bird i wsp. [59] obejmującym ponad milion kobiet wykazano, że ryzyko hiperkaliemii było zwiększone podczas stosowania norgestymatu, noretynodronu, drospirenonu i octanu noretynodronu odpowiednio o 27%, 15%, 10% i 8%. Nie stwierdzono jednak, by stosowanie norgestrelu, dezogestrelu czy dioctanu etynodiolu zwiększało ryzyko hiperkaliemii [59]. Obserwowane zwiększenie ryzyka hiperkaliemii podczas stosowania niektórych doustnych środków antykoncepcyjnych wynika z ich antagonistycznych właściwości w stosunku do MR w cewce zbiorczej nefronu (ryc. 3) [60].

Trimetoprim (m.in. składnik preparatu złożonego Bisepol), amilorid (m.in. składnik preparatu złożonego

Tialorid) oraz pentamidyna zmniejszają aktywność ENaC w cewce zbiorczej nefronu (ryc. 3) [61]. Hiperkaliemia spowodowana tymi lekami występuje po 3–10 dniach ich stosowania. Zwiększenie stężenia potasu w osoczu podczas stosowania trimetoprimu, amiloridu i pentamidyny wynosi zazwyczaj 0,4–1,2 mmol/l. Niemniej opisywano przypadki ciężkiej hiperkaliemii podczas stosowania tych leków [50]. Antoniou i wsp. [62] w retrospektywnym badaniu zidentyfikowali 4148 przyjęć do szpitala z powodu hiperkaliemii, z których 371 nastąpiło w ciągu 14 dni od rozpoczęcia antybiotykoterapii. W porównaniu z amoksycyliną stosowanie trimetoprimu–sulfametoksazolu wiązało się z prawie 7-krotnym zwiększeniem ryzyka hospitalizacji z powodu hiperkaliemii. W badaniu tym jednoznacznie wykazano, że u chorych leczonych ACEI lub ARB konsekwencją podawania trimetoprimu–sulfametoksazolu jest zwiększenie ryzyka hospitalizacji z powodu hiperkaliemii [62]. O'Brien i wsp. [63] w retrospektywnym badaniu oceniali częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych pentamidyny u 112 chorych zakażonych wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), u których rozwinęło się zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis jirovecii*. Wykazano, że hiperkaliemia wystąpiła u 20% chorych podczas leczenia pentamidyną [63].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, zwiększając wchłanianie sodu w części wstępującej pętli Henlego, zmniejszają ilość sodu docierającego do cewki zbiorczej, co prowadzi do zmniejszenia aktywności kanałów potasowych ROMK2 i wydzielania potasu przez komórki cewek zbiorczych i tym samym hiperkaliemii [6].

Transmineralizacja

Hiperkaliemia spowodowana transmineralizacją może wystąpić u chorych z kwasicą metaboliczną z prawidłową luką anionową oraz u których stosuje się leki pobudzające przemieszczanie potasu z przestrzeni wodnej wewnątrzkomórkowej do zewnątrzkomórkowej (patrz ryc. 1) [6]. Kwasica metaboliczna z prawidłową luką anionową jest obserwowana u chorych na CKD, z kwasicami cewkowymi, z hipoadosteronizmem, a także podczas biegunki lub podawania dużej ilości soli fizjologicznej. Kwasica metaboliczna z prawidłową luką anionową pobudza przemieszczenie potasu z przestrzeni wodnej wewnątrzkomórkowej do pozakomórkowej [64, 65].

Zwiększenie stężenia jonów wodorowych w przestrzeni wodnej zewnątrzkomórkowej przy jednoczesnym zmniejszeniu stężenia jonów wodorowęglanowych w tej przestrzeni zmniejsza aktywność antyportera sodowo-wodorowego 1 (NHE1, *sodium-hydrogen antiporter 1*) oraz elektrogennego kotransportera sodowo-węglanowego 1 i 2 (NBCe, *sodium bicarbonate cotransporter*). Powyższe zjawiska prowadzą wtórnie do zmniejszenia aktywności ATP-azy $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ i do zwiększenia aktywności kotransportera potasowo-chlorkowego [6].

Antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, digoksyna, suksametonium (sukcynylocholina) i werapamil powodują zmniejszenie aktywności ATP-azy $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$, co prowadzi do zwiększenia stężenia potasu w osoczu o 0,3 mmol/l [50, 66, 67]. Jak już wcześniej nadmieniano, hiperkaliemia występuje częściej podczas stosowania nioselektywnych antagonistów receptorów beta-adrenergicznych. Na uwagę zasługuje

fakt, że opisano między innymi przypadki hiperkaliemii po zastosowaniu timololu podanego w formie kropli do oczu [50, 66, 67]. Podczas stosowania suksametonium również dochodzi do zmniejszenia aktywności ATP-azy $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ i można obserwować przemijające zwiększenie stężenia potasu w osoczu o 1 mmol/l [50].

Objawy

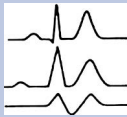

Nasilenie objawów hiperkaliemii zależy od wartości kaliemii i szybkości jej narastania. Hiperkaliemia zmniejsza potencjał spoczynkowy błon komórkowych, upośledzając powstawanie i rozchodzenie impulsów, co stanowi źródło jej objawów. Do objawów hiperkaliemii zalicza się osłabienie lub porażenie mięśni szkieletowych (głównie kończyn), osłabienie odruchów ścięgniastych, zaburzenia czucia — parestezje, zaburzenia świadomości — splątanie, zmniejszenie objętości wyrzutowej serca oraz zaburzenia rytmu serca [6, 34, 68].

Hiperkaliemia może wywoływać liczne zmiany w zapisie elektrokardiograficznym (EKG), które przedstawiono w tabeli 2. Niemniej należy pamiętać, że u 50–60% chorych z przewlekłą hiperkaliemią w badaniu EKG nie rejestruje się zmian [6, 33, 68].

Zapobieganie i leczenie

W celu identyfikacji chorych obciążonych ryzykiem hiperkaliemii należy często oznaczać kaliemię szczególnie u chorych na CKD, z ostrą niewydolnością nerek oraz z podejrzeniem hipoadosteronizmu hiporeninowego (tj. głównie u chorych w podeszłym wieku i z neuropatią cukrzycową). U chorych stosujących leki zwiększające stężenie potasu w osoczu (m.in. ACEI, ARB, antagonistów receptora mineralokortykoidowego) kaliemię

Tabela 2. Zmiany w zapisie elektrokardiograficznym mogące towarzyszyć hiperkaliemii i hipokaliemii

Stężenie potasu w osoczu	Możliwe zmiany w zapisie EKG	Zapis EKG
Hiperkaliemia	Uniesienie załamka T Wydłużenie odstępu PR Zmniejszenie amplitudy załamka P Wydłużenie zespolu QRS Brak załamka P Fala sinusoidalna Migotanie komór Asystolia	
Hipokaliemia	Splaszczanie załamka T Obniżenie odcinka ST Fala U zlewająca się z załamkiem T Wydłużenie załamka QT Dodatkowe pobudzenia komorowe Migotanie przedsionków	

należy oznaczyć przed rozpoczęciem opisanego wyżej leczenia, za każdym razem po 1–2 tygodniach leczenia i każdorazowo przy zwiększeniu dawki powyższych leków. U chorych na CKD bezpieczne jest rozpoczynanie stosowania ACEI, ARB i antagonistów receptora aldosteronu jedynie, gdy stężenie $[K^+]$ nie przekracza 5,0 mmol/l i zaprzestanie opisanego wyżej leczenia, gdy stężenie $[K^+]$ wynosi ponad 6,0 mmol/l [6, 12, 34].

U chorych z łagodną hiperkaliemią ($[K^+]$ 5,0–5,5 mmol/l) należy zalecać stosowanie diety ubogopotasowej, tj. zawierającej jedynie 2–3 g potasu/dobę (m.in. z wykluczeniem nieprzetworzonych, czyli niegotowa-

nych warzyw i owoców oraz soków). Ponadto w terapii przeciwnadciśnieniowej powinno się preferować stosowanie tiazydowych lub tiazydopodobnych i pętlowych leków moczopędnych. U chorych na CKD trzeba przeprowadzić diagnostykę i leczenie kwasicy metabolicznej w celu ograniczenia ryzyka hiperkaliemii [6, 12, 34]. Ostatnio wykazano, że u chorych na CKD leczenie wodorowęglanem sodu prowadzi do zmniejszenia kaliemii o 0,1 mmol/l [69].

Leczenie umiarkowanej hiperkaliemii ($[K^+] > 5,5\text{--}6,0$ mmol/l) u chorego bez objawów klinicznych powinno obejmować: dietę ubogopotasową (m.in. z wykluczeniem nieprzetwo-

zonych, czyli niegotowanych warzyw i owoców oraz soków), czasowe lub, w miarę możliwości, trwale zaprzestanie stosowania leków zwiększających kaliemię, preferowanie tiazydowych/tiazydopodobnych i/lub pętlowych leków moczopędnych (przy eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Chorym z kwasicą metaboliczną należy podawać wodorowęglan sodu doustnie, co powoduje przemieszczanie potasu do przestrzeni wodnej wewnątrzkomórkowej i zwiększenie wydalania potasu przez nerki poprzez zwiększenie stężenia sodu w cewce dalszej [6, 34, 68].

Leczenie ciężkiej hiperkaliemii ($[K^+] > 6,0$ mmol/l) lub hiperkaliemii u chorego z zaburzeniami rytmu serca powinno obejmować stabilizację komórek mięśnia sercowego, transmineralizację, eliminację potasu z ustroju oraz leczenie kwasicy metabolicznej (tab. 3) [6, 34].

W celu stabilizacji komórek mięśnia sercowego należy podawać doustnie 10 ml 10-procentowego glukonianu wapnia (tj. 90 mg wapnia). Przeciwwskazaniami do zastosowania glukonianu wapnia jest hiperkalcemia i przedawkowanie digoksyny. Efekt działania glukonianu wapnia obserwuje się po 1–3 min, a jego czas działania wynosi 30–60 min. W przy-

Tabela 3. Metody leczenia ciężkiej hiperkaliemii lub hiperkaliemii u chorego z zaburzeniami rytmu serca (opracowano na podstawie [6, 34])

Metoda leczenia	Wpływ na kaliemię	Początek działania
Stabilizacja błony komórkowej komórek mięśnia sercowego		
Glukonian wapnia	Brak	Natychmiastowy
Chlorek wapnia	Brak	Natychmiastowy
Transmineralizacja		
Insulina z glukozą	Zmniejszenie o ok. 0,8 mmol/l	15–60 min
Agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych	Zmniejszenie o ok. 0,5 mmol/l	5–60 min
Zwiększenie wydalania potasu z moczem		
Furosemid	Zmienny	Zmienny
Hemodializa	Zmniejszenie o ok. 1,0 mmol/l	15–60 min
Zmniejszenie wchłaniania potasu z jelit		
Sulfonian polistyrenu	Brak danych	Zmienny
Cyklokrzemian cyrkonianu sodu 9	Zmniejszenie o ok. 0,6 mmol/l	2 h

padku braku poprawy zapisu EKG dawkę należy powtarzać co 5 min (aż do osiągnięcia 30 ml). Gdy chory ma cewnik w jednej z żył głównych lub w przypadku zatrzymania krążenia, należy podać dożylnie 10 ml 10-procentowego chlorku wapnia (tj. 270 mg wapnia). Podawanie chlorku wapnia dożylnie do żył obwodowych może prowadzić do lokalnej martwicy tkanki lub do zakrzepowego zapalenia żył [6].

Aby pobudzić transmineralizację (tj. przemieszczenie potasu z osocza do cytoplazmy mięśni szkieletowych) należy podawać dożylnie insulinę z glukozą (np. 10 j. insuliny krótkodziałającej w 60–80 ml roztworu 40-proc. glukozy). Gdy glikemia przekracza 200 mg/dl, trzeba podać tylko 10 j. insuliny dożylnie. Początek działania obserwuje się po 15–30 min, natomiast czas działania tak podanej insuliny wynosi 4–6 h. Po zastosowaniu tej metody leczenia obserwuje się przejściowe zmniejszenie stężenia potasu w osoczu o 0,6–1,2 mmol/l. Inna metoda pobudzenia transmineralizacji to stosowania wziewnie leku beta₂-adrenergicznego (np. salbutamolu 2,5 mg co 15 min do łącznej dawki 10–20 mg) [6].

Eliminację potasu z ustroju przy zachowanej diurezie można nasilić, podając furosemid [6]. Chorym z niewydolnością nerek należy podawać 30 g sulfonian polisterenu doustnie lub doodbytniczo. Początek działania obserwuje się po 2 godzinach. Podczas stosowania sulfonianu polistyrenu mogą wystąpić objawy niepożądane, takie jak: zaparcia, martwica jelit, perforacja jelit, krwawienie z jelit. W niewydolności nerek lub w oligurii (< 400 ml moczu/d.) powinno się zastosować leczenie nerkozastępcze — hemodializę. Zmniejszenie kaliemii o około 1 mmol/l można uzyskać już

Tabela 4. Porównanie nowych leków wykorzystywanych w leczeniu hiperkaliemii (na podstawie [33, 71, 72])

	Patiromer	Cyklokrzemian cyrkonianu sodu 9
Mechanizm działania	Niespecyficznie wiąże jony potasu, wymiennie do jonów wapnia	Specyficznie wiąże jony potasu, wymiennie do jonów sodu
Miejsce działania	Dalsza część jelita grubego	Cały przewód pokarmowy
Forma podania leku	Doustnie	Doustnie
Początek działania	7 h	1 h
Działania niepożądane	Zaparcia, biegunka, hipokaliemia, hipomagnezemia	Obrzęki, wymioty, zaparcia, hipokaliemia
Poważne działania niepożądane	Nie stwierdzono	Nie stwierdzono

po 1 godzinie zabiegu hemodializy. Małe stężenie potasu w płynie dializacyjnym i szybki przepływ krwi przez dializator zwiększają eliminację potasu z ustroju [6]. Podczas zabiegu hemodializy należy monitorować kaliemii. Po osiągnięciu kaliemii 5,0 mmol/l trzeba zmniejszyć szybkość eliminacji potasu (zwiększając stężenie potasu w płynie dializacyjnym), ponieważ zbyt szybkie zmniejszenie kaliemii może prowadzić do zaburzenia rytmu serca.

Chorym z kwasicą metaboliczną (tj. $[HCO_3^-] < 22$ mmol/l) należy podać 8,4-procentowy wodorowęglan sodu ($NaHCO_3$) dożylnie w początkowej dawce 50 ml [6, 13, 34].

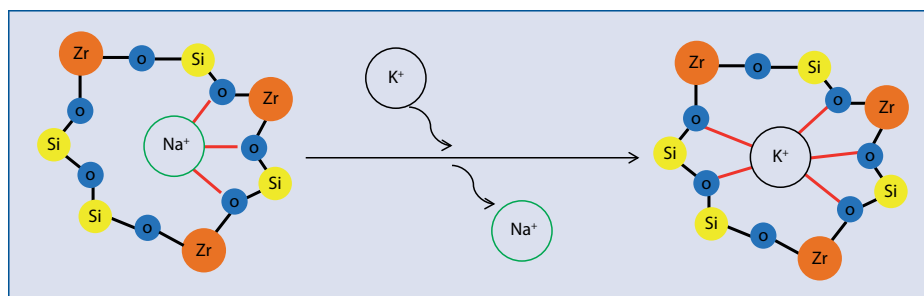
W sytuacjach szczególnych, tj. u chorych z hiponatremią ($[Na^+] < 135$ mmol/l), w celu stabilizacji komórek mięśnia sercowego należy podać 50–250 ml 3–5-procentowego roztworu chlorku sodu ($NaCl$) dożylnie, natomiast u chorych z niedoczynnością kory nadnerczy należy zastosować fludrokortyzon doustnie [6, 13, 34, 70].

Nowe leki w profilaktyce i leczeniu hiperkaliemii

Nowe leki w profilaktyce i leczeniu hiperkaliemii zmniejszają wchłanianie potasu z przewodu pokarmowego poprzez selektywne wiązanie

jonu potasu w jelitach. Do leków tych zalicza się patiromer oraz cyklokrzemian cyrkonianu sodu 9 (ZS-9). W odróżnieniu od sulfonianu polisterenu wspomniane wyżej leki stosowane przewlekłe nie wykazują poważnych działań niepożądanych (m.in. martwicy jelit, perforacji jelit i krwawień z jelit) (tab. 4) [33, 71, 72].

Patiromer został dopuszczony do stosowania przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 2015 roku. Lek ten jest polimerem wiążącym potas w dystalnej części jelita grubego. Wykorzystuje wapń jako kation do wymiany na potas. Nie jest w pełni selektywny — wiąże również jony magnezu. Patiromer zapobiega hiperkaliemii, zwiększając wydalanie potasu przez przewód pokarmowy [33, 71, 72]. Patiromer stosowany w dawce 15–30 g/dobę zwiększa wydalanie potasu ze stolcem o 15–20 mmol/dobę [73]. Dawka początkowa patiromeru wynosi 8,4 g raz/dobę. Tę dawkę można zwiększać do 25,2 g raz/dobę lub do 12,6 g 2 razy/dobę. Początek działania leku obserwuje się po 7 godzinach od podania pierwszej dawki. Czas działania patiromeru sięga 12–24 godzin. Należy zastosować 3-godzinny odstęp między podaniem patiromeru i podaniem innych leków [33, 71, 72].



Rycina 4. Mechanizm działania cyklokrzemianu cyrkonianu sodu 9

W badaniu OPAL-HK przeprowadzonym u chorych na CKD leczonym lekiem zmniejszającym aktywność układu renina–angiotensyna, ze stężeniem potasu w osoczu 5,1–6,5 mmol/l na początku obserwacji, wykazano, że stosowanie patiromeru prowadziło, po 4 tygodniach terapii, do zmniejszenia stężenia potasu w osoczu o około 1 mmol/l oraz do zmniejszenia ryzyka hiperkaliemii o 45% (hiperkaliemia wystąpiła u 60% chorych otrzymujących placebo oraz u 15% otrzymujących patiromer). Normokaliemię uzyskało 76% badanych [74]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu AMETHYST-DN, w którym uczestniczyło 306 chorych na cukrzycę typu 2, na CKD w stadium 2. i 3. oraz ze stężeniem potasu w osoczu na początku obserwacji ponad 5 mmol/l, u których stosowano lek zmniejszający aktywność układu renina–angiotensyna. Normokaliemię uzyskano u 95% chorych [75].

Kovesdy i wsp. [76] w retrospektywnym badaniu oceniali skuteczność stosowania patiromeru u 527 chorych poddanych hemodializoterapii. Wykazano, że u chorych z początkowym stężeniem potasu w osoczu większym lub równym 6,0 mmol/l patiromer prowadził do zmniejszenia kaliemii o około 0,5 mmol/l, natomiast u chorych ze stężeniami potasu w osoczu większymi lub równymi 6,5 mmol/l takie leczenie powodowało zmniej-

szenie kaliemii o około 1 mmol/l. W badaniu tym wykazano również zmniejszenie ryzyka występowania ciężkiej hiperkaliemii (tj. $[K^+] > 6,0$ mmol/l) u chorych poddanych hemodializoterapii o około 50% [76].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi patiromeru były zaparcia (7,2%), hipomagnezemia (5,3%), biegunka (4,8%), nudności (2,3%) oraz hipokaliemia (4,7%) [74].

Ostatnio pojawiło się doniesienie wskazujące, że jednym z możliwych działań niepożądanych tego leku może być hiperkalcemia [77]. Obserwacja ta wymaga jednak potwierdzenia w dalszych systematycznie przeprowadzonych badaniach klinicznych.

Cyklokrzemian cyrkonianu sodu 9 został dopuszczony do stosowania przez FDA w 2018 roku. Ma on budowę krystaliczną i wiąże potas w całym przewodzie pokarmowym. Jony potasu ulegają uwięzieniu w porach o średnicy 3Å. Lek ten wysoce selektywnie wiąże jony potasu, wymieniając je na jony sodu (ryc. 4) [33, 78]. Początek działania ZS-9 obserwuje się po 1 godzinie od podania, natomiast czas działania wynosi 4–12 godzin. Lek ten 9 razy skuteczniej wiąże jony potasu niż sulfonianu polisterenu. Dawka ZS-9 wynosi 10 g 3 razy/dobę [33, 78].

W badaniu HARMONIZE przeprowadzonym u chorych z począt-

kowym stężeniem potasu w osoczu ponad 5,1 mmol/l wykazano zmniejszenie kaliemii o około 1,1 mmol/l pod wpływem ZS-9. Po 24 godzinach od podania ZS-9 normokaliemię osiągnęło 84% chorych, natomiast po 48 godzinach — 98% chorych. W tym badaniu dowiedziono, że stosowanie ZS-9 prowadzi do zmniejszenia ryzyka hiperkaliemii o 48% [79].

Spinowitz i wsp. [80] w badaniu obejmującym 751 chorych (w tym 483 z CKD i 421 z nadciśnieniem tętniczym i stężeniem potasu w osoczu $> 5,1$ mmol/l) oceniali skuteczność ZS-9 w profilaktyce hiperkaliemii. Lek ten stosowano w dawce 10 g 3 razy/dobę. Podczas trwającego rok badania u 88% chorych stężenie potasu w osoczu wynosiło poniżej 5,1 mmol/l [80].

Packham i wsp. [81] w badaniu klinicznym III fazy, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i z udziałem grupy kontrolnej przyjmującej placebo, obejmującym 753 chorych z hiperkaliemią (kaliemia > 5 mmol/l) podawali 3 razy dziennie ZS-9 w dawkach 1,25; 2,5; 5 oraz 10 g. Wykazano, że po 48 h kaliemia w największym stopniu uległa obniżeniu u chorych otrzymujących 3 razy 10 g ZS-9/dobę — z 5,3 do 4,6 mmol/l [81].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ZS-9 były obrzęki obwodowe (8%), hipokaliemia (7%), wymioty (5%), zakażenie układu moczowego (5%), nudności (5%) oraz zaparcia

(5%) [82]. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w cytowanym wyżej badaniu przeprowadzonym przez Packham i wsp. [81] częstość zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie otrzymującej ZS-9 i grupie otrzymującej placebo.

HIPOKALIEMIA

Zapadalność

Częstość występowania hipokaliemii w populacji ogólnej wynosi 0,5–2%. Natomiast u chorych z chorobami układu krążenia hipokaliemia występuje znacznie częściej. W metaanalizie Kovesdy i wsp. hipokaliemia wystąpiła u 1,9% osób z populacji ogólnej i u 2,0% chorych z CKD [17]. Wyniki badania epidemiologicznego PolSenior, które zostało przeprowadzone na reprezentatywnej grupie osób w wieku powyżej 55. roku życia w populacji polskiej, w którym kaliemii oznaczono u 4564 osób (w tym u 3303 chorych z nadciśnieniem tętniczym) pozwoliły na stwierdzenie, że hipokaliemia częściej występuje u chorych z nadciśnieniem tętniczym niż osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (1,1% vs. 0,3%; $p = 0,007$) [83]. W badaniu Brueske i wsp. [19] hipokaliemia wystąpiła u 7,4% chorych przyjętych na oddział intensywnej terapii. W badaniu przeprowadzonym przez Udensi i Tchounwou [84] wykazano, że hipokaliemia występuje u 20% hospitalizowanych chorych. Ponadto w niektórych badaniach dowiedziano, że aż u 40% chorych przyjmujących leki moczopędne stwierdza się hipokaliemii [85, 86].

Patogeneza

Jak to przedstawiono w tabeli 5, mechanizmy prowadzące do hipokaliemii można podzielić na trzy grupy, tj. niedostateczną podaż potasu w diecie, jego nadmierną utratę z moczem

Tabela 5. Najczęstsze przyczyny hipokaliemii (opracowano na podstawie [8])

Zmniejszona podaż potasu w diecie lub zwiększona utrata potasu przez przewód pokarmowy	Anorexia nervosa Alkoholizm Biegunki
Zwiększone wydalanie potasu z moczem	Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne Pętłowe leki moczopędne Hiperaldosteronizm pierwotny Hiperaldosteronizm wtórny Hiperkortyzolizm Zespół Gitelmana Zespół Barttera Kwasice cewkowe (typu 1 i 2) Spożywanie lukrecji i produktów spożywczych je zawierających
Transmineralizacja	Zasadowica metaboliczna Insulinoterapia Agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych

oraz nadmierne przemieszczenie potasu z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do przestrzeni wewnątrzkomórkowej (transmineralizacja) [6, 87, 88].

Niedostateczna podaż potasu lub nadmierna utrata przez przewód pokarmowy

Do niezbyt częstych przyczyn hipokaliemii zalicza się niedostateczną podaż potasu w diecie lub jego nadmierną utratę przez przewód pokarmowy w przebiegu *Anorexia nervosa*, alkoholizmu lub długo trwających biegunek (tab. 5) [8].

Zwiększone wydalanie potasu z moczem

Najczęstszą przyczyną hipokaliemii jest zwiększone wydalanie potasu z moczem. W praktyce klinicznej hipokaliemia często jest spowodowana stosowaniem tiazydowych, tiazydopodobnych i pętłowych leków moczopędnych oraz występowaniem hiperaldosteronizmu pierwotnego (PA, *primary aldosteronism*) [8].

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne należą do jednej z pię-

ciu podstawowych grup leków przeciwnadciśnieniowych [15, 87]. Miejscem działania tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych jest segment S2 cewki dalszej nefronu. Leki te zmniejszają aktywność kotransportera NCC, który umożliwia reabsorpcję jonów chloru i sodu ze światła tego fragmentu cewki do wnętrza jej komórek [53]. Zmniejszenie aktywności kotransportera NCC w cewce dalszej nefronu zwiększa napływ jonów sodu do cewki zbiorczej. W cewce zbiorczej w mechanizmie sprzężenia elektrycznego dochodzi do wymiany jonów sodu na jony potasu. Napływające do cewki zbiorczej jony sodu poprzez ENaC dostają się do cytoplazmy komórek cewki, prowadząc do aktywacji ATP-azy $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$, w efekcie czego zwiększa się napływ jonów potasu do cytoplazmy komórki. Zwiększenie stężenia potasu wewnątrz komórki cewki zbiorczej prowadzi do pobudzenia kanałów potasowych ROMK2, co powoduje nasilenie wydzielania jonów potasu do płynu cewkowego i wydalanie ich

z moczem [6, 89]. Nasilenie zmniejszenia stężenia potasu w osoczu ulega zwiększeniu wraz ze zwiększeniem dawki leku moczopędnego [31].

Częstość występowania hipokaliemii u chorych stosujących tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne analizowano między innymi w badaniu *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP), w którym uczestniczyło ponad 4 tys. chorych z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym. Wykazano, że podczas 1 roku leczenia chlortalidonem hipokaliemia wystąpiła u 7% chorych w porównaniu z 1% chorych, u których stosowano placebo ($p = 0,001$) [90]. W badaniu *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) w okresie 5-letniej obserwacji ponad 33 tys. chorych w wieku ponad 55 lat hipokaliemia wystąpiła u 12% chorych stosujących chlortalidon w dawce 12,5–25 mg/dobę [91]. Wyniki badania PolSenior wykazały, że częstość występowania hipokaliemii była podobna u chorych przyjmujących tiazydowy lek moczopędny i tiazydopodobny lek moczopędny (3% vs. 2%) [83]. W metaanalizie Ernst i wsp. [92] stwierdzono, że zmniejszanie kaliemii przez hydrochlorotiazid i chlortalidon jest równoważne. Co więcej, w metaanalizie 14 randomizowanych badań klinicznych z udziałem 883 chorych z nadciśnieniem tętniczym nie stwierdzono różnicy częstości występowania hipokaliemii pomiędzy chorymi, którzy stosowali hydrochlorotiazyd i chorymi leczonymi indapamidem [93].

Pętlowe leki moczopędne stosuje się głównie u chorych z nadciśnieniem tętniczym, któremu towarzyszy niewydolność serca, niewydolność nerek czy niewydolność wątroby [15]. Miejscem działania tych leków

jest grubościenna część ramienia wstępującego pętli Henlego. Leki te zmniejszają aktywność kotransportera NKCC2 ($Na^+-K^+-2Cl^-$ cotransporter), który umożliwia jednoczesną reabsorpcję jonów sodu, potasu oraz chloru ze światła ramienia wstępującego pętli Henlego do wnętrza jej komórek [53]. Zmniejszenie aktywności kotransportera NKCC2 powoduje utratę z moczem potasu, prowadząc do hipokaliemii [25].

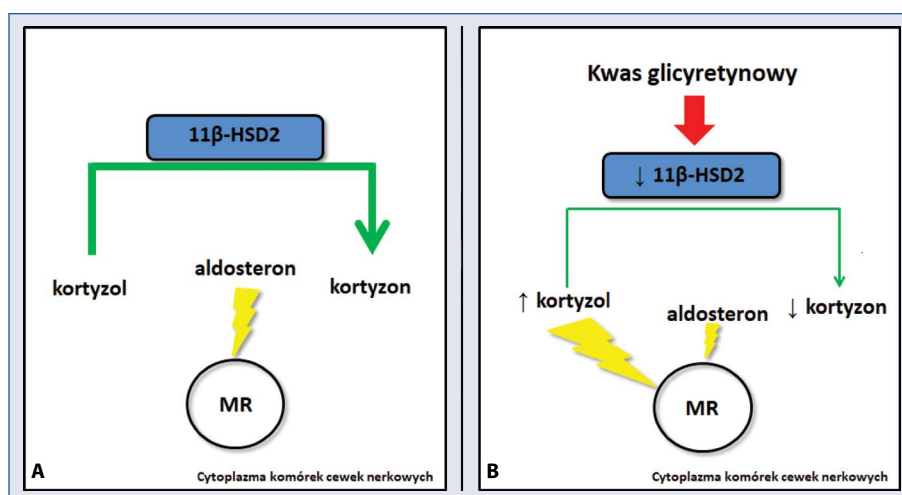
W badaniu na szczurach z nadciśnieniem tętniczym (szczep z niewydolnością serca) oceniano wpływ furosemidu i torasemidu na kaliurię. Wykazano, że torasemid w mniejszym stopniu zwiększa kaliurię niż furosemid [94].

W badaniu PolSenior stwierdzono, że pętlowe leki moczopędne rzadziej były przyczyną hipokaliemii niż tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne [83].

Do istotnych przyczyn hipokaliemii zalicza się PA [8]. Hiperaldosteronizm pierwotny cechuje się nieadekwatnie dużym wydzielaniem aldosteronu w mechanizmie niezależnym od aktywności układu renina–angiotensyna i niepodlegającym zmniejszeniu po podaniu sodu. Hipokaliemia w przebiegu PA jest następstwem nadmiaru aldosteronu, który — nasilając reabsorpcję jonów sodu w cewce zbiorczej nefronu — prowadzi do pobudzenia ATP-azy $3Na^+/2K^+$ w komórkach tej cewki. Zgromadzone we wnętrzu komórki cewki zbiorczej jony potasu są wydzielane do płynu cewkowego przy udziale kanałów potasowych ROMK2 (ryc. 4), zwiększając utratę potasu z moczem [95].

W diagnostyce różnicowej przyczyn hipokaliemii warto również uwzględnić fakt, że hipokaliemię mogą również wywołać niektóre po-

karmy zawierające w swoim składzie lukrecję, takie jak: korzeń lukrecji (do ssania i do żucia), mieszanki ziołowe, herbaty, cukierki, ciasta, guma do żucia, dodatki w kuchni włoskiej i francuskiej do makaronów, do *risotto*, a także do mięsa i do ryb [8, 96, 97]. Spożywanie produktów zawierających lukrecję może doprowadzić do wystąpienia zespołu objawów, zwanego pozornym nadmiarem mineralokortykoidów lub rzekomym hiperaldosteronizmem, obejmującym nadciśnienie tętnicze, obrzęki, hipokaliemię oraz zasadowicę metaboliczną [97]. Lukrecja zawiera między innymi kwas glicyryzynowy (3–5% masy korzenia) [98]. Zwiększenie ciśnienia tętniczego pod wpływem lukrecji wiąże się z działaniem kwasu glicyretynowego powstającego w jelicie cienkim z kwasu glicyryzynowego pod wpływem swoistych beta-glukuronidaz wytwarzanych przez bakterie, takie jak *Streptococcus*, *Eubacterium species*, *Ruminococcus species*, *Clostridium innocuum* [99]. Kwas glicyretynowy jest inhibitorem dehydrogenazy 11β -hydroksysteroidowej typu 2 (11β -HSD2, *11-β-hydroxysteroid dehydrogenase*). Enzym ten uczestniczy w wewnątrzkomórkowej homeostazie glukokortykoidów [100]. Izoenzym typu 2 11β -HSD jest zlokalizowany głównie w nerkach i jego fizjologiczna rola obejmuje ochronę ich tkanek przed działaniem nadmiaru kortyzolu (ryc. 5). Kortyzol, w odróżnieniu od kortyzonu, wykazuje podobne jak aldosteron powinowactwo do MR. Jednak kortyzol występuje w osoczu w 100–1000-krotnie większym stężeniu niż aldosteron [101]. Zmniejszenie aktywności 11β -HSD2 przez kwas glicyretynowy prowadzi do pobudzenia MR przez kortyzol (ryc. 5). Nadmierne pobudzenie MR przez kortyzol powoduje aktywa-



Rycina 5A, B. Wpływ lukrecji na metabolizm potasu (na podstawie [8]); 11β-HSD2 (*11-β-hydroxysteroid dehydrogenase*) — dehydrogenaza 11β-hydroksysteroidowa typu 2; MR (*mineralocorticoid receptor*) — receptor mineralokortykoidowy

cję ENaC, wskutek czego zwiększa się napływ jonów sodu do wnętrza komórek cewki zbiorczej. Dochodzi do pobudzenia pompy sodowo-potasowej, która wchłonięte zwrotnie jony sodu wymienia na jony potasu, które z kolei są wydzielane do płynu cewkowego przy udziale kanałów potasowych ROMK2 [6]. Spożywanie produktów zawierających lukrecję, szczególnie przez chorych stosujących tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne lub pętłowe leki moczopędne, znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia hipokaliemii [96]. Opisano wiele przypadków klinicznych zwiększenia ciśnienia tętniczego i hipokaliemii spowodowanego spożyciem korzenia lukrecji lub zawierających ją produktów spożywczych, takich jak cukierki, herbata czy guma do żucia [96].

Transmineralizacja

Prześciowe zmniejszenie kaliemii można obserwować przez godzinę po podaniu insuliny lub po podaniu wziewnym agonisty receptorów beta₂-adrenergicznych, na przykład salbutamolu [6].

Objawy

Obraz kliniczny hipokaliemii zależy od jej nasilenia oraz szybkości zmniejszania stężenia potasu w osoczu [14, 25]. Łagodnej hipokaliemii zwykle nie towarzyszą żadne objawy kliniczne. W przypadku hipokaliemii umiarkowanej i ciężkiej obserwuje się osłabienie siły mięśniowej, rabdomiolizę, zaparcia, zaburzenia rytmu serca, poliurię (hipokaliemia prowadzi do zmniejszenia ekspresji akwaporyny 2 [AQP2, *aquaporin 2*] w cewce zbiorczej nefronu), parestezje, nadpobudliwość nerwową, apatię, zaburzenia koncentracji, nadmierną senność, nadmierne pragnienie, nietolerancję zimna oraz zasadowicę metaboliczną [14, 25].

Przyczynami zasadowicy metabolicznej u chorych z hipokaliemią są: 1) przemieszczenie H⁺ z osocza do cytoplazmy; 2) pobudzenia aktywności apikalnej ATP-azy H⁺/K⁺ w komórkach cewek zbiorczych; 3) pobudzenie amoniogenezy i wytwarzania alfa-ketoglutaranu, których metabolizm dostarcza HCO₃⁻; 4) zaburzenia reabsorpcji Cl⁻ w cewce dalszej nefronu prowadzące do zwiększenia elektro-

ujemności błony, co zwiększa utratę H⁺ z moczem [14].

Hipokaliemia może wywoływać liczne zmiany w zapisie EKG, które przedstawiono w tabeli 2 [14, 25].

Zapobieganie i leczenie

W celu zapobiegania hipokaliemii należy często oznaczać kaliemii, szczególnie u chorych otrzymujących leki moczopędne. U chorych z tendencją do hipokaliemii zaleca się dietę ubogą w sód i bogatą w potas (zawierającą m.in. dużo świeżych warzyw i owoców) oraz suplementację potasu w postaci tabletek chlorku potasu (należy preferować tabletki powleka- ne, tzw. dojelitowe). W sytuacji nieosiągnięcia prawidłowych wartości kaliemii można do stosowanej terapii moczopędnej dodać antagonistę receptora mineralokortykoidowego — spironolakton lub eplerenon [6, 10, 87, 88].

Leczenie hipokaliemii u chorych ze stężeniem potasu w osoczu nie mniejszym niż 3,0 mmol/l powinno obejmować doustne podawanie chlorku potasu w ilości 60–80 mmol/dobę w podzielonych dawkach.

Zaleca się oznaczanie kaliemii raz/dobę, aż do momentu uzyskania wartości prawidłowych. Następnie należy ustalić przyczynę hipokaliemii oraz wdrożyć działania profilaktyczne. Warto pamiętać, że oporność hipokaliemii na leczenie może wynikać ze współtowarzyszącej hipomagnezemu. U ponad 50% chorych z hipokaliemią stwierdza się hipomagnezemię. Wspólniejący niedobór magnezu sprawia, że hipokaliemia jest oporna na leczenie [102]. Wykazano, że niedobór magnezu prowadzi do zwiększonego pobudzenia kanałów potasowych ROMK2 w cewce zbiorczej nefronu, co pogłębia hipokaliemię [103]. Takim chorym należy podawać preparaty magnezu [6, 87, 88].

Leczenie hipokaliemii u chorych ze stężeniem potasu w osoczu mniejszym niż 3,0 mmol/l zależy od występowania objawów towarzyszących. U chorych z istotnym klinicznie osłabieniem siły mięśniowej, rabdomiolizą lub zaburzeniami rytmu serca należy zalecać hospitalizację i podawać dożylnie chlorek potasu w ilości 10–20 mmol/dobę rozpuszczony w 0,9-proc. NaCl. Oznaczanie kaliemii powinno się wykonywać co 2–4 h aż do momentu uzyskania normokaliemii. Pozostali chorzy (tj. bez powyższych objawów) powinni otrzymywać doustnie chlorek potasu w ilości 100 mmol/dobę w podzielonych dawkach. U tych chorych kaliemii należy oznaczać raz na dobę aż do momentu uzyskania normokaliemii. Po uzyskaniu prawidłowych wartości kaliemii należy ustalić przyczyny wystąpienia hipokaliemii, a następnie wdrożyć działania profilaktyczne [6, 88].

PODSUMOWANIE

Hiperkaliemia częściej występuje u chorych na CKD i cukrzycę, u chorych w podeszłym wieku oraz pod-

czas stosowania ACEI, ARB lub spironolaktonu i przyczynia się do zwiększenia śmiertelności. Hiperkaliemia zmniejsza potencjał spoczynkowy błon komórkowych, upośledzając powstawanie i rozchodzenie impulsów, co stanowi źródło jej objawów. Nasilenie objawów zależy od wartości kaliemii i szybkości jej zwiększania. Leczenie ciężkiej hiperkaliemii ($[K^+] > 6,0$ mmol/l) lub hiperkaliemii u chorego z zaburzeniami rytmu serca polega na stabilizacji komórek mięśnia sercowego, transmineralizacji, eliminacji potasu z ustroju i leczeniu kwasicy metabolicznej. Nowymi lekami w profilaktyce i leczeniu hiperkaliemii, zmniejszającymi wchłanianie potasu z przewodu pokarmowego poprzez selektywne wiązanie jonu potasu w jelitach, są patiromer i cyklokrzemian cyrkonianu sodu 9 (ZS-9).

Hipokaliemia jest istotnym klinicznie powikłaniem stosowania tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych oraz pętlowych leków moczopędnych, a także hiperaldosteronizmu pierwotnego. Może do niej również prowadzić spożywanie produktów zawierających w swoim składzie lukrecję. Patogeneza hipokaliemii spowodowanej wymienionymi czynnikami sprowadza się do nadmiernej utraty jonów potasowych przez nerki. W celu uniknięcia wystąpienia hipokaliemii i jej powikłań należy przede wszystkim przekazywać chorym informacje dotyczące jej objawów i monitorować stężenie potasu w osoczu u wszystkich chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem jej wystąpienia. Należy pamiętać, że — mimo często bezobjawowego przebiegu — hipokaliemia to stan zagrożenia życia, dlatego też świadomość ryzyka jej wystąpienia oraz wiedza dotycząca jej zapobiegania i leczenia

powinna być podstawą postępowania lekarskiego.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Epstein M, Lifschitz MD. Potassium homeostasis and dyskalemias: the respective roles of renal, extrarenal, and gut sensors in potassium handling. *Kidney Int Suppl* (2011). 2016; 6(1): 7–15, doi: [10.1016/j.kisu.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.kisu.2016.01.006), indexed in Pubmed: [30675414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30675414/).
- Franek E, Kokot F. Hipokaliemia. *ChSiN*. 2006; 3(4): 203–206.
- Wright SH. Generation of resting membrane potential. *Adv Physiol Educ*. 2004; 28(1-4): 139–142, doi: [10.1152/advan.00029.2004](https://doi.org/10.1152/advan.00029.2004), indexed in Pubmed: [15545342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15545342/).
- Clausen T, Everts ME. Regulation of the Na,K-pump in skeletal muscle. *Kidney Int*. 1989; 35(1): 1–13, doi: [10.1038/ki.1989.1](https://doi.org/10.1038/ki.1989.1), indexed in Pubmed: [2540370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2540370/).
- Nieszporek T, Więcek A. Zaburzenia gospodarki sodowej i potasowej. In: Nieszporek T, Więcek A. ed. *Choroby nerek. Kompendium. PZWL, Warszawa 2020: 97–99*.
- Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019; 74(5): 682–695, doi: [10.1053/j.ajkd.2019.03.427](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.03.427), indexed in Pubmed: [31227226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227226/).
- Bia MJ, Tyler KA, DeFronzo RA, et al. Extrarenal potassium homeostasis. *Am J Physiol*. 1981; 240(4): F257–F268, doi: [10.1152/ajprenal.1981.240.4.F257](https://doi.org/10.1152/ajprenal.1981.240.4.F257), indexed in Pubmed: [6111930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6111930/).
- Surma S, Więcek A, Adamczak M. Hipokaliemia u chorych na nadciśnienie tętnicze. *Terapia*. 2020; 10: 44–55.
- Kunachowicz H, Nadolna I, Przygoda B, Iwanow K. *Tabele składu i wartości odżywczej żywności*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
- Jarosz M. ed. *Normy żywienia dla populacji Polski*. Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie, Warszawa 2017.
- Greenlee M, Wingo CS, McDonough AA, et al. Narrative review: evolving concepts in potassium homeostasis and hypokalemia. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9): 619–625, doi: [10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00008](https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00008), indexed in Pubmed: [19414841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19414841/).
- Palmer BF, Clegg DJ. Hyperkalemia. *JAMA*. 2015; 314(22): 2405–2406, doi: [10.1001/jama.2015.9230](https://doi.org/10.1001/jama.2015.9230), indexed in Pubmed: [26647263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26647263/).
- De Nicola L, Di Lullo L, Paoletti E, et al. Chronic hyperkalemia in non-dialysis CKD: controversial issues in nephrology practi-

- ce. *J Nephrol*. 2018; 31(5): 653–664, doi: [10.1007/s40620-018-0502-6](https://doi.org/10.1007/s40620-018-0502-6), indexed in Pubmed: [29882199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29882199/).
14. Long B, Warix JR, Koyfman A. Hyperkalemia in the emergency department: yes, a need for further evidence, but do not discount what we have. *J Emerg Med*. 2019; 57(1): 103–105, doi: [10.1016/j.jemermed.2019.03.023](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.03.023), indexed in Pubmed: [31326003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326003/).
 15. Veltri KT, Mason C. Medication-induced hypokalemia. *P T*. 2015; 40(3): 185–190, indexed in Pubmed: [25798039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25798039/).
 16. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Wytyczne PTNT. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Arterial Hypertens*. 2019; 23(2): 41–90.
 17. Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, et al. The relation of serum potassium concentration with cardiovascular events and mortality in community-living individuals. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12(2): 245–252, doi: [10.2215/CJN.06290616](https://doi.org/10.2215/CJN.06290616), indexed in Pubmed: [28143865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28143865/).
 18. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD Prognosis Consortium. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018; 39(17): 1535–1542, doi: [10.1093/eurheartj/ehy100](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy100), indexed in Pubmed: [29554312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29554312/).
 19. Brueske B, Sidhu MS, Schulman-Marcus J, et al. Hyperkalemia is associated with increased mortality among unselected cardiac intensive care unit patients. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(7): e011814, doi: [10.1161/JAHA.118.011814](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011814), indexed in Pubmed: [30922150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922150/).
 20. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med*. 2009; 169(12): 1156–1162, doi: [10.1001/archinternmed.2009.132](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.132), indexed in Pubmed: [19546417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19546417/).
 21. Gasparini A, Evans M, Barany P, et al. Plasma potassium ranges associated with mortality across stages of chronic kidney disease: the Stockholm CREAtinine Measurements (SCREAM) project. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34(9): 1534–1541, doi: [10.1093/ndt/gfy249](https://doi.org/10.1093/ndt/gfy249), indexed in Pubmed: [30085251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085251/).
 22. Mattsson N, Nielsen OW, Johnson L, et al. Prognostic impact of mild hypokalemia in terms of death and stroke in the general population — a prospective population study. *Am J Med*. 2018; 131(3): 318.e9–318.e19, doi: [10.1016/j.amjmed.2017.09.026](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.09.026), indexed in Pubmed: [29024624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024624/).
 23. Núñez J, Núñez E, Sanchis J, et al. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation*. 2018; 137(13): 1320–1330, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030576](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030576), indexed in Pubmed: [29025765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025765/).
 24. Aldahl M, Polcwiartek C, Davidsen L, et al. Short-term prognosis of normalising serum potassium following an episode of hypokalaemia in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 [Epub ahead of print]: 2047487320911154, doi: [10.1177/2047487320911154](https://doi.org/10.1177/2047487320911154), indexed in Pubmed: [32212837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212837/).
 25. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA*. 2012; 307(2): 157–164, doi: [10.1001/jama.2011.1967](https://doi.org/10.1001/jama.2011.1967), indexed in Pubmed: [22235086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22235086/).
 26. Ferreira JP, Butler J, Rossignol P, et al. Abnormalities of potassium in heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(22): 2836–2850, doi: [10.1016/j.jacc.2020.04.021](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.021), indexed in Pubmed: [32498812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32498812/).
 27. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017; 136(6): 137–161, doi: [10.1161/cir.0000000000000509](https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000509).
 28. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016; 37(27): 2129–2200, doi: [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128).
 29. Hyperkalemia: from pathophysiology to treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34(Suppl 3): iii1, doi: [10.1093/ndt/gfz239](https://doi.org/10.1093/ndt/gfz239), indexed in Pubmed: [31800074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31800074/).
 30. Wang AYM. Optimally managing hyperkalemia in patients with cardiorenal syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34(Suppl 3): iii36–iii44, doi: [10.1093/ndt/gfz225](https://doi.org/10.1093/ndt/gfz225), indexed in Pubmed: [31800079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31800079/).
 31. Badanie i diagnostyka chorego na nadciśnienie tętnicze. In: Januszewicz A, Kabat M, Prejbisz A, ed. *Vademecum diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego*. Poradnik dla lekarza praktyka. Medycyna Praktyczna, Krakow 2019: 71.
 32. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, et al. Spurious electrolyte disorders: a diagnostic challenge for clinicians. *Am J Nephrol*. 2013; 38(1): 50–57, doi: [10.1159/000351804](https://doi.org/10.1159/000351804), indexed in Pubmed: [23817179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23817179/).
 33. Di Lullo L, Ronco C, Granata A, et al. Chronic hyperkalemia in cardiorenal patients: risk factors, diagnosis, and new treatment options. *Cardiorenal Med*. 2019; 9(1): 8–21, doi: [10.1159/000493395](https://doi.org/10.1159/000493395), indexed in Pubmed: [30359977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30359977/).
 34. Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, et al. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. *Cleve Clin J Med*. 2017; 84(12): 934–942, doi: [10.3949/ccjm.84a.17056](https://doi.org/10.3949/ccjm.84a.17056), indexed in Pubmed: [29244647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29244647/).
 35. Patel S, Rauf A, Khan H, et al. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother*. 2017; 94: 317–325, doi: [10.1016/j.biopha.2017.07.091](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.091), indexed in Pubmed: [28772209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28772209/).
 36. Simon LV, Hashimi MF, Farrell MW. Hyperkalemia. [Update 2019 Dec 10]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2020.
 37. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. *Am J Nephrol*. 2017; 46(3): 213–221, doi: [10.1159/000479802](https://doi.org/10.1159/000479802), indexed in Pubmed: [28866674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28866674/).
 38. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7(8): 1234–1241, doi: [10.2215/CJN.01150112](https://doi.org/10.2215/CJN.01150112), indexed in Pubmed: [22595825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22595825/).
 39. Nilsson E, Gasparini A, Årnlöv J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol*. 2017; 245: 277–284, doi: [10.1016/j.ijcard.2017.07.035](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.035), indexed in Pubmed: [28735756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735756/).
 40. Betts KA, Woolley JM, Mu F, et al. The prevalence of hyperkalemia in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2018; 34(6): 971–978, doi: [10.1080/03007995.2018.1433141](https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1433141), indexed in Pubmed: [29368958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368958/).
 41. Chang AR, Sang Y, Leddy J, et al. Antihypertensive medications and the prevalence of hyperkalemia in a large health system. *Hypertension*. 2016; 67(6): 1181–1188, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07363](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07363), indexed in Pubmed: [27067721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27067721/).
 42. Rutkowski B, Małgorzewicz S, Lysiak-Szydłowska W, et al. Stanowisko dotyczące rozpoznawania oraz postępowania w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek. *Forum Nefrol*. 2010; 3(2): 138–142.
 43. Dąbrowski P, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J. Żywność w przewlekłej chorobie nerek. *Endokrynol Otol Zab Przem Mat*. 2011; 7(4): 229–237.
 44. Wright M, Jones C. Renal association clinical practice guideline on nutrition in CKD. *Nephron Clin Pract*. 2011; 118(Suppl 1): c153–c164, doi: [10.1159/000328067](https://doi.org/10.1159/000328067), indexed in Pubmed: [21555894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21555894/).
 45. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(18): 1765–1776, doi: [10.1056/NEJMra1700312](https://doi.org/10.1056/NEJMra1700312), indexed in Pubmed: [29091561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29091561/).
 46. Zimrin AB, Hess JR. Current issues relating to the transfusion of stored red blood cells. *Vox Sang*. 2009; 96(2): 93–103, doi: [10.1111/j.1423-0410.2008.01117.x](https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2008.01117.x), indexed in Pubmed: [19152602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152602/).
 47. Chen J, Singhapricha T, Memarzadeh M, et al. Storage age of transfused red blood cells during liver transplantation and its intraoperative and postoperative effects.

- World J Surg. 2012; 36(10): 2436–2442, doi: [10.1007/s00268-012-1691-0](https://doi.org/10.1007/s00268-012-1691-0), indexed in Pubmed: [22714578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22714578/).
48. Kovesdy CP. Updates in hyperkalemia: outcomes and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18(1): 41–47, doi: [10.1007/s11154-016-9384-x](https://doi.org/10.1007/s11154-016-9384-x), indexed in Pubmed: [27600582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27600582/).
 49. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34(Suppl 3): iii2–iii11, doi: [10.1093/ndt/gfz206](https://doi.org/10.1093/ndt/gfz206), indexed in Pubmed: [31800080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31800080/).
 50. Salem CB, Badreddine A, Fathallah N, et al. Drug-induced hyperkalemia. *Drug Safety*. 2014; 37(9): 677–692, doi: [10.1007/s40264-014-0196-1](https://doi.org/10.1007/s40264-014-0196-1).
 51. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. VANE-PHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013; 369(20): 1892–1903, doi: [10.1056/NEJMoa1303154](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303154), indexed in Pubmed: [24206457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24206457/).
 52. De Coster R, Coene MC, Haelterman C, et al. Effects of high-dose ketoconazole treatment on adrenal mineralocorticoid biosynthesis in dogs and rats. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1987; 115(3): 423–431, doi: [10.1530/acta.0.1150423](https://doi.org/10.1530/acta.0.1150423), indexed in Pubmed: [3303788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3303788/).
 53. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med*. 2009; 361(22): 2153–2164, doi: [10.1056/NEJMra0907219](https://doi.org/10.1056/NEJMra0907219), indexed in Pubmed: [19940300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19940300/).
 54. Dinsdale C, Wani M, Steward J, et al. Tolerability of spironolactone as adjunctive treatment for heart failure in patients over 75 years of age. *Age Ageing*. 2005; 34(4): 395–398, doi: [10.1093/ageing/afi104](https://doi.org/10.1093/ageing/afi104), indexed in Pubmed: [15955761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15955761/).
 55. Vukadinović D, Lavall D, Vukadinović AN, et al. True rate of mineralocorticoid receptor antagonists-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: A meta-analysis. *Am Heart J*. 2017; 188: 99–108, doi: [10.1016/j.ahj.2017.03.011](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.03.011), indexed in Pubmed: [28577687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577687/).
 56. Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol*. 2008; 31(4): 153–158, doi: [10.1002/clc.20324](https://doi.org/10.1002/clc.20324), indexed in Pubmed: [18404673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18404673/).
 57. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study–Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 314(9): 884–894, doi: [10.1001/jama.2015.10081](https://doi.org/10.1001/jama.2015.10081), indexed in Pubmed: [26325557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26325557/).
 58. Pei H, Wang W, Zhao Di, et al. The use of a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone for the treatment of chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(16): e0254, doi: [10.1097/MD.00000000000010254](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010254), indexed in Pubmed: [29668577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668577/).
 59. Bird ST, Pepe SR, Etmann M, et al. The association between drospirenone and hyperkalemia: a comparative-safety study. *BMC Clin Pharmacol*. 2011; 11: 23, doi: [10.1186/1472-6904-11-23](https://doi.org/10.1186/1472-6904-11-23), indexed in Pubmed: [22208934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22208934/).
 60. Loughlin J, Seeger JD, Eng PM, et al. Risk of hyperkalemia in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Contraception*. 2008; 78(5): 377–383, doi: [10.1016/j.contraception.2008.06.012](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2008.06.012), indexed in Pubmed: [18929734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18929734/).
 61. Perazella MA. Trimethoprim-induced hyperkalemia: clinical data, mechanism, prevention and management. *Drug Saf*. 2000; 22(3): 227–236, doi: [10.2165/00002018-200022030-00006](https://doi.org/10.2165/00002018-200022030-00006), indexed in Pubmed: [10738846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10738846/).
 62. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2010; 170(12): 1045–1049, doi: [10.1001/archinternmed.2010.142](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.142), indexed in Pubmed: [20585070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20585070/).
 63. O'Brien JG, Dong BJ, Coleman RL, et al. A 5-year retrospective review of adverse drug reactions and their risk factors in human immunodeficiency virus-infected patients who were receiving intravenous pentamidine therapy for pneumocystis carinii pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(5): 854–859, doi: [10.1093/clinfid/24.5.854](https://doi.org/10.1093/clinfid/24.5.854), indexed in Pubmed: [9142782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9142782/).
 64. Hamilton PK, Morgan NA, Connolly GM, et al. Understanding acid-base disorders. *Ulster Med J*. 2017; 86(3): 161–166, indexed in Pubmed: [29581626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29581626/).
 65. Adamczak M, Masajtis-Zagajewska A, Mazanowska O, et al. Diagnosis and treatment of metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease - position statement of the working Group of the Polish Society of Nephrology. *Kidney Blood Press Res*. 2018; 43(3): 959–969, doi: [10.1159/000490475](https://doi.org/10.1159/000490475), indexed in Pubmed: [29895022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29895022/).
 66. Swenson ER. Severe hyperkalemia as a complication of timolol, a topically applied beta-adrenergic antagonist. *Arch Intern Med*. 1986; 146(6): 1220–1221, indexed in Pubmed: [3718111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3718111/).
 67. McCauley J, Murray J, Jordan M, et al. Labetalol-induced hyperkalemia in renal transplant recipients. *Am J Nephrol*. 2002; 22(4): 347–351, doi: [10.1159/000065225](https://doi.org/10.1159/000065225), indexed in Pubmed: [12169866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12169866/).
 68. Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. *Pediatric Nephrology*. 2011; 26(3): 377–384, doi: [10.1007/s00467-010-1699-3](https://doi.org/10.1007/s00467-010-1699-3).
 69. Melamed ML, Horwitz EJ, Dobre MA, et al. Effects of sodium bicarbonate in CKD stages 3 and 4: a randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2020; 75(2): 225–234, doi: [10.1053/j.ajkd.2019.07.016](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.016), indexed in Pubmed: [31699517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31699517/).
 70. Surma S, Adamczak M, Więcek A. Hiponatremia spowodowana ciężkimi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi. *Terapia*. 2019; 10(381): 4–10.
 71. Lepage L, Desforges K, Lafrance JP. New drugs to prevent and treat hyperkalemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016; 25(6): 524–528, doi: [10.1097/MNH.0000000000000272](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000272), indexed in Pubmed: [27584929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27584929/).
 72. Leon SJ, Harasemiw O, Tangri N. New therapies for hyperkalemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019; 28(3): 238–244, doi: [10.1097/MNH.0000000000000500](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000500), indexed in Pubmed: [30865167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30865167/).
 73. Huang I. RLY5016: A novel, non-absorbed, therapeutic polymer for serum potassium control. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 482–483.
 74. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. OPAL-HK Investigators. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*. 2015; 372(3): 211–221, doi: [10.1056/NEJMoa1410853](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410853), indexed in Pubmed: [25415805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25415805/).
 75. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et al. AMETHYST-DN Investigators. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 314(2): 151–161, doi: [10.1001/jama.2015.7446](https://doi.org/10.1001/jama.2015.7446), indexed in Pubmed: [26172895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26172895/).
 76. Kovesdy CP, Rowan C, Conrad A, et al. Real-world evaluation of patiromer for the Treatment of hyperkalemia in Hemodialysis patients. *Kidney International Reports*. 2019; 4(2): 301–309, doi: [10.1016/j.ekir.2018.10.020](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.10.020).
 77. Bhattarai S, Pupillo S, Man Singh Dangol G, et al. Patiromer acetate induced hypercalcemia: an unreported adverse effect. *Case Rep Nephrol*. 2019; 3507407, doi: [10.1155/2019/3507407](https://doi.org/10.1155/2019/3507407), indexed in Pubmed: [30863649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30863649/).
 78. Packham DK, Kosiborod M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of sodium zirconium cyclosilicate [ZS-9] in the treatment of hyperkalemia. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2016; 12(5): 567–573, doi: [10.1517/17425255.2016.1164691](https://doi.org/10.1517/17425255.2016.1164691).
 79. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312(21): 2223–2233, doi: [10.1001/jama.2014.15688](https://doi.org/10.1001/jama.2014.15688), indexed in Pubmed: [25402495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25402495/).
 80. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, et al. ZS-005 Study Investigators. Sodium zirconium

- nium cyclosilicate among individuals with hyperkalemia: a 12-month phase 3 study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019; 14(6): 798–809, doi: [10.2215/CJN.12651018](https://doi.org/10.2215/CJN.12651018), indexed in Pubmed: [31110051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31110051/).
81. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med*. 2015; 372(3): 222–231, doi: [10.1056/NEJMoa1411487](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411487), indexed in Pubmed: [25415807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25415807/).
 82. Rafique Z, Peacock WF, LoVecchio F, et al. Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) for the treatment of hyperkalemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16(11): 1727–1734, doi: [10.1517/14656566.2015.1066334](https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1066334), indexed in Pubmed: [26159448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26159448/).
 83. Adamczak M, Chudek J, Zejda J. Prevalence of hypokalemia in older persons: results from the PolSenior national survey. *Eur Geriatr Med*. 2021, doi: <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00484-6>.
 84. Udensi UK, Tchounwou PB. Potassium homeostasis, oxidative stress, and human disease. *Int J Clin Exp Physiol*. 2017; 4(3): 111–122, doi: [10.4103/ijcep.ijcep_43_17](https://doi.org/10.4103/ijcep.ijcep_43_17), indexed in Pubmed: [29218312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29218312/).
 85. Dhondup T, Qian Q. Acid-Base and electrolyte disorders in patients with and without chronic kidney disease: an update. *Kidney Dis (Basel)*. 2017; 3(4): 136–148, doi: [10.1159/000479968](https://doi.org/10.1159/000479968), indexed in Pubmed: [29344508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29344508/).
 86. Kjeldsen K. Hypokalemia and sudden cardiac death. *Exp Clin Cardiol*. 2010; 15(4): e96–e99, indexed in Pubmed: [21264075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21264075/).
 87. Asmar A, Mohandas R, Wingo CS. A physiologic-based approach to the treatment of a patient with hypokalemia. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60(3): 492–497, doi: [10.1053/j.ajkd.2012.01.031](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.01.031), indexed in Pubmed: [22901631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22901631/).
 88. Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P, et al. Hypokalemia: a clinical update. *Endocr Connect*. 2018; 7(4): R135–R146, doi: [10.1530/EC-18-0109](https://doi.org/10.1530/EC-18-0109), indexed in Pubmed: [29540487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540487/).
 89. Ellison DH, Loffing J. Thiazide effects and adverse effects: insights from molecular genetics. *Hypertension*. 2009; 54(2): 196–202, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.109.129171](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.109.129171), indexed in Pubmed: [19564550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19564550/).
 90. Kostis JB, Lacy CR, Hall WD, et al. The effect of chlorthalidone on ventricular ectopic activity in patients with isolated systolic hypertension. The SHEP Study Group. *Am J Cardiol*. 1994; 74(5): 464–467, doi: [10.1016/0002-9149\(94\)90904-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90904-0), indexed in Pubmed: [7520210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7520210/).
 91. Punzi HA, Punzi CF. Metabolic issues in the antihypertensive and lipid-lowering heart attack trial study. *Curr Hypertens Rep*. 2004; 6(2): 106–110, doi: [10.1007/s11906-004-0084-7](https://doi.org/10.1007/s11906-004-0084-7), indexed in Pubmed: [15010012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15010012/).
 92. Ernst ME, Carter BL, Zheng S, et al. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. *Am J Hypertens*. 2010; 23(4): 440–446, doi: [10.1038/ajh.2010.1](https://doi.org/10.1038/ajh.2010.1), indexed in Pubmed: [20111008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20111008/).
 93. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015; 65(5): 1041–1046, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021), indexed in Pubmed: [25733245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733245/).
 94. Kido H, Ohtaki Y. Torasemide (LUPRAC): a review of its pharmacological and clinical profile. *Folia Pharmacologica Japonica*. 2001; 118(2): 97–105, doi: [10.1254/fpj.118.97](https://doi.org/10.1254/fpj.118.97).
 95. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(9): 3266–3281, doi: [10.1210/jc.2008-0104](https://doi.org/10.1210/jc.2008-0104), indexed in Pubmed: [18552288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18552288/).
 96. Langer D, Stryczyński L, Szturo A, et al. Hypertension induced by licorice. *Nadciśn Tętn*. 2014; 18(3): 121–126.
 97. Adamczak M, Wiecek A. Food products that may cause an increase in blood pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2020; 22(1): 2, doi: [10.1007/s11906-019-1007-y](https://doi.org/10.1007/s11906-019-1007-y), indexed in Pubmed: [31915940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31915940/).
 98. Nazari S, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Toxicological effects of glycyrrhiza glabra (licorice): a review. *Phytother Res*. 2017; 31(11): 1635–1650, doi: [10.1002/ptr.5893](https://doi.org/10.1002/ptr.5893), indexed in Pubmed: [28833680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28833680/).
 99. Isbrucker RA, Burdock GA. Risk and safety assessment on the consumption of licorice root (*glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006; 46(3): 167–192, doi: [10.1016/j.yrtph.2006.06.002](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.06.002), indexed in Pubmed: [16884839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16884839/).
 100. Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE. Central hypertensinogenic effects of glycyrrhizic acid and carbenoxolone. *Am J Physiol*. 1992; 263(6): E1125–E1130, doi: [10.1152/ajp-endo.2006.263.6.E1125](https://doi.org/10.1152/ajp-endo.2006.263.6.E1125), indexed in Pubmed: [1476186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1476186/).
 101. Kosicka K, Główska FK, Kośła A, et al. Rola glikokortykosteroidów w etiologii nadciśnienia tętniczego. *Nadciśn Tętn*. 2010; 14(3): 208–215.
 102. Clausen T. Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium homeostasis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010; 24(5): 595–605, doi: [10.1111/j.1472-8206.2010.00859.x](https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2010.00859.x), indexed in Pubmed: [20618871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20618871/).
 103. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18(10): 2649–2652, doi: [10.1681/ASN.2007070792](https://doi.org/10.1681/ASN.2007070792), indexed in Pubmed: [17804670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17804670/).

Leczenie przeciwkrzepliwe w ramach profilaktyki udaru niedokrwienego u osób starszych z migotaniem przedsionków

Anticoagulation as ischaemic stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation

Wiktorja Kowalska¹ , Witold Streb² , Zbigniew Kalarus^{2, 3} 

¹Szkoła Doktorska Katedry Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

²Oddział Kardiologii i Angiologii Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

³Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

STRESZCZENIE

Migotanie przedsionków (AF) jest najczęstszym rodzajem arytmii, jego częstość występowania szacuje się na 1–4% w populacji ogólnej, a znaczna większość chorych to osoby powyżej 65 lat. Wiek i choroby współistniejące zwiększają ryzyko zarówno krwawienia, jak i powikłań zakrzepowo-zatorowych, natomiast sama obecność AF jest związana z 5-krotnym wzrostem ryzyka udaru niedokrwienego. Jednocześnie wśród chorych starszych z AF często obserwuje się zaniechanie terapii przeciwkrzepliwej ze względu na liczne choroby towarzyszące i powikłania leczenia. Dostępne obecnie metody prewencji udaru niedokrwienego, preparaty oraz schematy dawkowania umożliwiają jednak skuteczne leczenie nawet najbardziej wymagających chorych.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (1), 20–26

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, udar, osoby starsze, antykoagulacja

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common type of arrhythmia, its estimated prevalence is between 1 and 4% of general population and a vast majority of AF patients are over 65-years-old. Age and comorbidities predispose to higher risk of both ischaemic stroke and bleeding, while AF itself increases the risk of ischaemic stroke 5-fold. At the same time discontinuation of oral anticoagulants is often observed among elderly patients, mainly due to their comorbidities and treatment complications. However, presently available stroke prevention methods, pharmaceuticals and dosing regimens allow effective and feasible treatment even in the most demanding patients.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (1), 20–26

Key words: atrial fibrillation, stroke, elderly, anticoagulation

Adres do korespondencji:

lek. Wiktorja Kowalska
Oddział Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii
Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. Skłodowskiej-Curie 9, 41–800 Zabrze
tel. +48 32 37 33 682, faks +48 32 37 33 792
e-mail: vicky.kowalska@gmail.com

WPROWADZENIE

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) jest najczęstszym typem arytmii, a jego częstość występowania szacuje się na 1–4% populacji ogólnej. W krajach rozwiniętych ponad 70% chorych z AF ma więcej niż 65 lat, a u pacjentów powyżej 80. roku życia AF jest obecne

u 10–17% [1, 2]. Wraz ze starzeniem się społeczeństwa liczby te będą wzrastać, czyniąc AF jednym z największych problemów ochrony zdrowia. U osób starszych AF jest związane ze zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwiennego oraz większą śmiertelnością w porównaniu z populacją ogólną.

Etiologia AF u osób starszych jest zazwyczaj inna niż u młodych dorosłych. Wśród seniorów AF jest często wtórne do patologii sercowych i chorób systemowych, takich jak choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, wady zastawkowe, powiększenie lewego przedsionka, nadciśnienie, cukrzyca czy niewyrównana nadczynność tarczycy. Wiek jest również niezależnym czynnikiem ryzyka rozwinięcia AF oraz progresji napadowego do przetrwałego AF, co pogarsza rokowanie chorego [3–5]. Wiek uwzględniono w skali HATCH (*hypertension* [nadciśnienie tętnicze] — 1 pkt, *age > 75 years* [wiek powyżej 75 lat] — 1 pkt, *stroke or transient ischemic attack* [udar lub przemijający napad niedokrwienny] — 2 pkt., *chronic obstructive pulmonary disease* [przewlekła obturacyjna choroba płuc] — 1 pkt, *heart failure* [niewydolność serca] — 2 pkt.), używanej do prognozy nowo występującego AF [6, 7]. W związku z częstszym występowaniem AF u osób starszych Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) zaleca przesiewowe badanie u chorych ≥ 65 . roku życia w postaci kontrolnych 12-odprowadzeniowych badań elektrokardiograficznych (EKG) oraz palpację pulsu, zwłaszcza u pacjentów obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia AF.

RYZIKO UDARU NIEDOKRWIENNEGO I KRWAWIENIA

Migotanie przedsionków jest główną przyczyną udaru niedokrwiennego, a jego ryzyko jest 5 razy wyższe u chorych z AF niż w populacji ogólnej. Ponadto udary w przebiegu AF są związane z większą śmiertelnością i gorszymi wynikami leczenia [5, 6]. Ryzyko udaru niedokrwiennego w przebiegu AF jest zmienne, rzędu od 1 do 15% rocznego ryzyka, i w znacznym stopniu zależne od obecności dodatkowych czynników ryzyka jego wystąpienia [7]. U chorych < 60. roku życia roczne ryzyko udaru niedokrwiennego wynosi 0%, u chorych w wieku 60–69 lat — 1,6%, 2,1% u osób w przedziale wiekowym 70–79 lat, a powyżej 80. roku życia — 3% [8].

W celu identyfikacji chorych, którzy odniosą największą korzyść z leczenia przeciwkrzepliwego, ESC zaleca używanie skali CHADS₂ lub CHA₂DS₂-VASc (*congestive heart failure* [zastoinowa niewydolność serca], *hypertension* [nadciśnienie tętnicze], *age* [wiek] ≥ 75 , *diabetes mellitus* [cukrzyca], *history of stroke* [udar w wywiadzie], *vascular disease* [choroba naczyniowa], *age* [wiek] 65–74, *sex category — female* [płeć żeńska]) (tab. 1) w ramach oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego w tej grupie. Warto zauważyć, że wiek ≥ 75 oraz wcześniejszy udar są najważniejszymi czynnikami, za które przyznaje się podwójną liczbę punktów. Doustna terapia przeciwkrzepliwa jest zalecana w celu zmniejszenia ryzyka udaru niedokrwiennego przy wynikach ≥ 1 u mężczyzn oraz ≥ 2 u kobiet, stąd wnioskować można, że u chorych ≥ 75 . roku życia leczenie antykoagulacyjne włączyć należy niezależnie od obecności innych czynników ryzyka [5]. W tabeli 2

Tabela 1. Skala CHA₂DS₂-VASc (źródło [5])

Czynniki ryzyka skali CHA ₂ DS ₂ -VASc	Punkty
Zastoinowa niewydolność serca (<i>congestive heart failure</i>) Klinicznie objawowa niewydolność serca lub umiarkowana do ciężkiej dysfunkcja lewej komory, lub kardiomiopatia przerostowa	1
Nadciśnienie tętnicze (<i>hypertension</i>) Leczenie przeciwnadciśnieniowe	1
Wiek ≥ 75 (<i>age</i>)	2
Cukrzyca (<i>diabetes mellitus</i>) Leczenie doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi/insuliną, glukoza na czczo > 125 mg/dl (7 mmol/l)	1
Udar w wywiadzie (<i>stroke</i>) Wcześniejszy udar, przemijający napad niedokrwienny lub zatorowość	2
Choroba naczyniowa (<i>vascular disease</i>) Angiograficznie istotna choroba niedokrwienna serca, wcześniejszy zawał serca, choroba naczyń obwodowych lub blaszki miażdżycowe w aorcie	1
Wiek 65–74 (<i>age</i>)	1
Płeć żeńska (<i>female</i>)	1

Tabela 2. Ryzyko udaru niedokrwiennego dla poszczególnych wyników oraz grup ryzyka skali CHADS₂ (źródło [9])

Wynik w skali CHADS ₂	Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu (liczba udarów/100 pacjentolat)
0	1,9
1	2,8
2	4
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2
Kategoria ryzyka	
Niskie	0
Średnie	1–2
Wysokie	3–6

Tabela 3. Skala HAS-BLED (źródło [5])

Czynniki ryzyka skali HAS-BLED	Punkty
Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (<i>hypertension</i>) Skurczowe ciśnienie tętnicze > 160 mm Hg	1
Nieprawidłowa funkcja nerek lub wątroby (<i>abnormal renal/hepatic function</i>) Dializoterapia, przeszczepienie, kreatynina > 200 mmol/l, marskość wątroby, bilirubina powyżej górnej granicy normy, AspAT/AlAT/ALP > 3-krotności górnej granicy normy	1 za każdy
Udar w wywiadzie (<i>stroke</i>) Udar niedokrwienny lub krwotoczny w wywiadzie	1
Krwawienie w wywiadzie lub skłonności do krwawienia (<i>bleeding</i>) Ciężkie krwawienie w wywiadzie, anemia lub ciężka trombocytopenia	1
Niestabilne wartości INR (<i>labile INR</i>) TTR < 60% u pacjentów otrzymujących VKA	1
Wiek > 65 lat (<i>elderly</i>) lub zespół kruchości	1
Leki lub alkohol (<i>drugs/alcohol</i>) Równoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwplatek, spożywanie > 14 j. alkoholu tygodniowo	1 za każdy

ALP (*alkaline phosphatase*) — fosfataza alkaliczna; ALT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; AST (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; TTR (*time in therapeutic range*) — czas w zakresie terapeutycznym; VKA (*vitamin K antagonists*) — antagoniści witaminy K

[9] przedstawiono ryzyko udaru niedokrwiennego dla poszczególnych wyników i grup ryzyka skali CHADS₂.

Należy mieć również na względzie, że u osób starszych większe jest ryzyko nie tylko udaru niedokrwiennego, ale również krwawienia. W celu oceny ryzyka krwawienia zaleca się użycie skali HAS-BLED (tab. 3) [5]. W dużej mierze wzrost ryzyka krwawienia ma związek z licznymi chorobami towarzyszącymi oraz zespołem kruchości. Zespół kruchości to jednostka rozpoznawana u osób starszych, w których obserwuje się utratę masy ciała, uczucie osłabienia, zmęczenia, zmniejszonej prędkości chodu i ograniczonej aktywności fizycznej. Ze względu na rozbieżności definicji zespołu kruchości

jego częstość występowania wśród chorych z AF waha się od 4 do 75% [10].

NOWE DOUSTNE LEKI PRZECIWKRZEPLIWE

Nowe doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*), w tym apiksaban, dabigatran, edoksaban i riwaroksaban, są nie mniej skuteczne w prewencji udaru niedokrwiennego niż antagoniści witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) [11–14]. W porównaniu z warfaryną NOAC redukują częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych o 19%, a także śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny oraz częstość krwawień

wewnątrzczaszkowych. Zwiększają one jednak częstość krwawień do przewodu pokarmowego [15].

Dabigatran jest bezpośrednim inhibitorem trombiny. Jego okres półtrwania wynosi 14–17 godzin, co umożliwia dawkowanie raz lub dwa razy dziennie. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po 2 h od podania doustnego. W 80% lek wydalany jest przez nerki. Według wytycznych ESC z 2020 roku dawkę dabigatranu powinno się zredukować do 110 mg u chorych ≥ 80 . roku życia, równocześnie stosujących werapamil oraz ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych, a całkowicie przeciwwskazany jest u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej [GFR, *glomerular filtration rate*] < 30 ml/min). Do najczęstszych działań niepożądanych leku należą dyspepsja oraz krwawienia do przewodu pokarmowego. W badaniu RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) stosowanie dabigatranu w dawce 110 mg wiązało się z ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych porównywalnym z obserwowanym w przypadku terapii warfaryną oraz z niższym ryzykiem istotnego krwawienia. Natomiast w przypadku stosowania dawki 150 mg ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych było niższe niż w przypadku stosowania warfaryny, ale wyższe było ryzyko krwawienia [11]. Obecnie dostępne jest antidotum dla dabigatranu — idarucizumab, który skutecznie i bezpiecznie odwraca działanie przeciwwkrzepliwie dabigatranu w sytuacjach nagłych [16].

Riwaroksaban jest bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa. Jego okres półtrwania wynosi 5–9 h u osób młodszych, a u starszych 11–13 h. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po 2–4 h od przyjęcia doustnego. Jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 oraz w innych przemianach; w 30% jest wydalany przez nerki z moczem. Dawka 15 mg riwaroksabanu powinna być zastosowana u chorych z dysfunkcją nerek (GFR 15–49 ml/min), a < 15 ml/min lek nie powinien być podawany. Stosowanie leku jest również przeciwwskazane w chorobach wątroby z występującą koagulopatią, w tym u pacjentów z niewydolnością wątroby klas B i C według klasyfikacji Childa i Puga. Udowodniono, że stosowanie zmniejszonych dawek riwaroksabanu (15 mg) jest równie skuteczne jak terapia warfaryną w standardowych dawkach, a ryzyko powikłań krwotocznych nie różni się istotnie [17]. Wśród częstych działań niepożądanych wymienia się niedokrwistość, zawroty głowy, ból głowy, krwotok oczny, niedociśnienie tętnicze czy bóle brzucha i żołądka oraz niestrawność. W badaniu ROCKET-AF riwaroksa-

ban wykazał się porównywalną skutecznością w zakresie prewencji udaru niedokrwiennego co warfaryna, ryzyko istotnego krwawienia również było podobne. Zaobserwowano natomiast zmniejszone ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz zgonu w wyniku krwawienia przy stosowaniu riwaroksabanu [12].

Apiksaban także jest bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 3 h od podania doustnego, a okres półtrwania wynosi 8–14 h. Usuwanie leku z organizmu odbywa się wieloma drogami, w tym poprzez wątrobę, nerki oraz przewód pokarmowy. Zredukowana dawka apiksabanu (2,5 mg) powinna być stosowana u chorych, u których występują dwa z następujących czynników: wiek ≥ 80 . roku życia, masa ciała ≤ 60 kg, stężenie kreatyniny $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l). Do częstych powikłań należą niedokrwistość, krwawienie, nudności oraz wylewy podskórne. W 2018 roku Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) dopuściła do użytku w Stanach Zjednoczonych antidotum dla apiksabanu — andaksanet alfa, jednak doświadczenie w jego stosowaniu jest niewielkie. W badaniu ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) apiksaban okazał się bardziej skuteczny niż warfaryna w prewencji udaru niedokrwiennego, związany był z mniejszą ilością powikłań krwotocznych oraz mniejszą śmiertelnością [13].

Edoksaban to również bezpośredni inhibitor czynnika X, jednak nie jest on dostępny w Polsce [14].

Leki z grupy NOAC cechuje krótszy czas działania niż warfarynę, co w przypadku pominięcia dawki może się wiązać ze zmniejszoną protekcją przeciwzakrzepową. W razie pominięcia dawki zaleca się jak najszybsze jej przyjęcie, a następnego dnia stosowanie zgodne z wyjściowymi zaleceniami. Monitorowanie działania NOAC nie jest rutynowo przeprowadzane, co w przypadku osób starszych, u których częściej zdarza się pomijanie dawek, może utrudnić kontrolę terapii.

W pośrednich porównaniach NOAC nie udowodniono istotnych statystycznie różnic w skuteczności działania poszczególnych leków. Wyniki jednej z analiz porównawczych wykazały jednak, że istnieje niższe ryzyko istotnego krwawienia w przypadku stosowania dabigatranu lub apiksabanu, wyniki drugiego badania wskazywały, że jedynie stosowanie apiksabanu wiązało się z niższym ryzykiem istotnych krwawień [18, 19].

Leki z grupy NOAC nie są jednak refundowane u pacjentów z AF, a cena miesięcznej terapii może być nie

do zaakceptowania przez większość seniorów w Polsce. Ankieta przeprowadzona wśród ponad 700 lekarzy w Stanach Zjednoczonych ujawniła, że osoby starsze mogą pomijać dawki lub dzielić tabletki z powodów ekonomicznych, nie uzyskując przez to odpowiedniej ochrony przed udarem niedokrwiennym [20].

LECZENIE ANTAGONISTAMI WITAMINY K

Leczenie przeciwkrzepliwe VKA, takimi jak warfaryna czy acenokumarol, jest skuteczne w pierwotnej oraz wtórnej prewencji udaru niedokrwiennego, obniżając jego ryzyko o 60–70% oraz redukując śmiertelność o 26% [21]. Odpowiedź na leczenie przeciwkrzepliwe jest zmienna osobniczo, zwłaszcza u chorych starszych. Mają na nią wpływ między innymi czynniki genetyczne, choroby współistniejące, przyjmowane leki, dieta oraz prawidłowy przebieg terapii. Ze względu na wąskie okno terapeutyczne VKA wymagają częstego monitorowania i oznaczania poziomu międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international randomized ratio*). Zalecany zakres terapeutyczny INR wynosi zazwyczaj 2,0–3,0, jednak w niektórych przypadkach wymaga on modyfikacji, na przykład u chorych z mechaniczną protezą zastawki (zalecany INR > 2,5).

Wartości INR < 2 wiążą się z 7-krotnym wzrostem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Dlatego niezwykle ważne jest utrzymywanie INR w pożądanym zakresie, a wręcz można pokusić się o stwierdzenie, że korzyści z leczenia przeciwkrzepliwego chorzy starsi odnoszą tylko wtedy, gdy INR ma prawidłowe wartości [22].

Osoby starsze wolniej reagują na zmiany dawek VKA, obarczone są większą liczbą chorób towarzyszących, przyjmują większą liczbę leków potencjalnie wchodzących w interakcje z VKA, a ponadto zrozumienie i zastosowanie się do zasad terapii bywa trudniejsze do osiągnięcia niż u osób młodszych [23]. Niewątpliwą zaletą VKA jest cena, która często pozostaje czynnikiem decydującym o wyborze leku przeciwkrzepliwego dla seniorów, a warfaryna i acenokumarol stanowią najtańszą formę terapii antykoagulacyjnej. Wprowadzanie terapii przeciwkrzepliwej powinno się odbywać na tych samych zasadach, co w populacji ogólnej, z modyfikacją dawki zależnie od wartości INR. Obserwuje się jednak, że zwłaszcza wśród pacjentów > 75. roku życia dawki leków zmniejszają się z wiekiem [23].

Szacuje się, że 30% pacjentów z ≥ 2 punktami w skali CHA₂DS₂-VASc nie otrzymuje leków przeciwkrzepliwych, a INR — według różnych badań — udaje się utrzy-

mać w przedziale terapeutycznym u 29–75%. Wiąże się to ze zwiększoną częstością zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz powikłań krwotocznych [24, 25]. Najczęstszymi przyczynami odstawienia leków przeciwkrzepliwych są stosowanie leków przeciwplatek, krwawienie w wywiadzie, marskość wątroby z INR > 1,5, przewlekła choroba nerek (eGFR < 15 ml/min lub dializoterapia) oraz podejrzenie uzależnienia od alkoholu [26]. W swojej analizie Hylek i wsp. [27] podają, że wśród powodów przerwania terapii VKA lekarze wskazywali w 33% krwawienia, w 32% powtarzające się upadki, a w 14% odmowę pacjenta lub nieprzestrzeganie zasad leczenia. W tabeli 4 przedstawiono czynniki ryzyka odstawienia leków przeciwkrzepliwych u osób > 65. roku życia.

KWAS ACETYLOSALICYLOWY A VKA

Częstym postępowaniem w praktyce lekarskiej jest zastąpienie VKA lekami przeciwplatekowymi w przypadku występujących czynników ryzyka krwawienia. Jednak wyniki badań, przeprowadzanych również w populacji chorych starszych, są zgodne co do tego, że leczenie kwasem acetylosalicylowym jest nieskuteczne w zakresie prewencji udaru niedokrwiennego, a wiąże się z takim samym ryzykiem krwawienia jak stosowanie VKA. W związku z tym ESC nie zaleca stosowania leków przeciwplatekowych jako jedynej profilaktyki udaru w AF, zwłaszcza u osób starszych. Co więcej, uznaje się ją za potencjalnie szkodliwą [28–30].

ALTERNATYWA DLA LECZENIA PRZECIWKRZEPLIWEGO

Dla chorych, u których istnieją przeciwwskazania do terapii przeciwkrzepliwej lub u których wystąpiły powikłania w wyniku takiego leczenia, alternatywnym rozwiązaniem może być przeszkrone zamknięcie uszka lewego przedsionka (LAAO, *left atrial appendage occlusion*). Uszko lewego przedsionka (LAA, *left atrial appendage*) to

Tabela 4. Czynniki ryzyka odstawienia leków przeciwkrzepliwych u chorych > 65. roku życia (źródło [27])

Czynnik ryzyka	Iloraz szans (95% CI)	p
Płeć żeńska	1,49 (1,08–2,06)	0,059
Zaburzenia poznawcze	6,35 (2,74–14,74)	< 0,001
Epizody upadków w wywiadzie	5,61 (2,50–12,57)	< 0,001
Krwawienie w wywiadzie	3,22 (1,87–5,56)	< 0,001
Zaawansowany nowotwór	4,57 (1,82–11,46)	0,001
Dysfunkcja nerek	1,45 (0,86–2,45)	0,16

CI (*confidence interval*) — przedział ufności

najczęstsze źródło skrzepliny u chorych z niezastawkowym AF [31, 32]. Udowodniono, że LAAO w ramach profilaktyki udaru niedokrwiennego jest równie skuteczne, co terapia warfaryną, a zabieg jest pozbawiony obciążenia w postaci powikłań krwotocznych [33–35]. Najnowsze dane wskazują, że jest to procedura efektywna również u najstarszych chorych, powyżej 85. roku życia [36]. Standardowe postępowanie w ramach terapii przeciwplatekowej wymaga jednak dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Leczenie przeciwkrzepliwe u osób starszych z AF istotnie redukuje ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz śmiertelność w tej grupie chorych. Mimo obaw nie należy przerywać leczenia przeciwkrzepliwego przy zwiększonym ryzyku krwawienia. Trzeba mieć jednak na uwadze prawidłowe zastosowanie terapii — w przypadku VKA restrykcyjne kontrolowanie poziomu INR, a w przypadku NOAC dostosowanie dawki u danego chorego. Szczegółowa analiza profilu pacjenta z pewnością umożliwi wybór odpowiedniej profilaktyki udaru mózgu spośród dostępnych dziś terapii.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Zulkifly H, Lip GH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2018; 72(3): e13070, doi: [10.1111/ijcp.13070](https://doi.org/10.1111/ijcp.13070), indexed in Pubmed: [29493854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493854/).
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014; 6: 213–220, doi: [10.2147/CLEP.S47385](https://doi.org/10.2147/CLEP.S47385), indexed in Pubmed: [24966695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24966695/).
- Benjamin EJ. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994; 271(11): 840–844, doi: [10.1001/jama.1994.03510350050036](https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510350050036), indexed in Pubmed: [8114238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8114238/).
- Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 1994; 74(3): 236–241, doi: [10.1016/0002-9149\(94\)90363-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90363-8), indexed in Pubmed: [8037127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8037127/).
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021; 42(5): 373–498, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa612](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612), indexed in Pubmed: [32860505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860505/).
- Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J.* 2004; 25(19): 1734–1740, doi: [10.1016/j.ehj.2004.06.030](https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.030), indexed in Pubmed: [15451152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15451152/).
- Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA.* 2003; 290(8): 1049–1056, doi: [10.1001/jama.290.8.1049](https://doi.org/10.1001/jama.290.8.1049), indexed in Pubmed: [12941677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12941677/).
- Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 1994; 154(13): 1449–1457, doi: [10.1001/archinte.1994.00420130036007](https://doi.org/10.1001/archinte.1994.00420130036007).
- Fohtung RB, Rich MW. Identification of patients at risk of stroke from atrial fibrillation. *US Cardiology Review.* 2016; 10(2): 60–64, doi: [10.15420/usc.2016.1.1](https://doi.org/10.15420/usc.2016.1.1).
- Guo Qi, Du X, Ma CS. Atrial fibrillation and frailty. *J Geriatr Cardiol.* 2020; 17(2): 105–109, doi: [10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.007](https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.007), indexed in Pubmed: [32165883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32165883/).
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12): 1139–1151, doi: [10.1056/NEJMoa0905561](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561), indexed in Pubmed: [19717844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717844/).
- Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883–891, doi: [10.1056/NEJMoa1009638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638), indexed in Pubmed: [21830957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21830957/).
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(11): 981–992, doi: [10.1056/NEJMoa1107039](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039), indexed in Pubmed: [21870978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21870978/).
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369(22): 2093–2104, doi: [10.1056/NEJMoa1310907](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907), indexed in Pubmed: [24251359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24251359/).
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014; 383(9921): 955–962, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0), indexed in Pubmed: [24315724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315724/).
- Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017; 377(5): 431–441, doi: [10.1056/NEJMoa1707278](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278), indexed in Pubmed: [28693366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28693366/).
- Fauchier L, Blin P, Sacher F, et al. Reduced dose of rivaroxaban and dabigatran vs. vitamin K antagonists in very elderly patients with atrial fibrillation in a nationwide cohort study. *Europace.* 2020; 22(2): 205–215, doi: [10.1093/europace/euz285](https://doi.org/10.1093/europace/euz285), indexed in Pubmed: [31638652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31638652/).
- Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, et al. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012; 5(4): 480–486, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965988](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965988), indexed in Pubmed: [22787066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22787066/).
- Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, et al. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012; 5(4): 480–486, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965988](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965988), indexed in Pubmed: [22787066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22787066/).
- Fox M. Cash-strapped US Patients may be skipping drugs. <http://www.reuters.com/article/healthNews/idUSTRE5196SR20090211> (February 1, 2021).
- Diener HC, Weber R, Lip GH, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: do we still need warfarin? *Curr Opin Neurol.* 2012; 25(1): 27–35, doi: [10.1097/WCO.0b013e32834e604a](https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32834e604a), indexed in Pubmed: [22143201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22143201/).
- Hylek EM, Regan S, Go AS, et al. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med.* 2001; 135(6): 393–400, doi: [10.7326/0003-4819-135-6-200109180-00008](https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-6-200109180-00008), indexed in Pubmed: [11560452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11560452/).
- Singla DL, Morrill GB. Warfarin maintenance dosages in the very elderly. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62(10): 1062–1066, doi: [10.1093/ajhp/62.10.1062](https://doi.org/10.1093/ajhp/62.10.1062), indexed in Pubmed: [15901591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15901591/).
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2010;

- 123(7): 638–645.e4, doi: [10.1016/j.amjmed.2009.11.025](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.11.025), indexed in Pubmed: [20609686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20609686/).
25. Wan Yi, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008; 1(2): 84–91, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.108.796185](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.796185), indexed in Pubmed: [20031794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20031794/).
26. Martin A, Siegal D, Verbrugge F, et al. Why do clinicians withhold anticoagulation in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score ≥ 2 ? *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. 2019; 11(1): 83–84, doi: [10.1016/j.acvdsp.2018.10.184](https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2018.10.184).
27. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, et al. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2006; 37(4): 1075–1080, doi: [10.1161/01.STR.0000209239.71702.ce](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000209239.71702.ce), indexed in Pubmed: [16527999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16527999/).
28. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, et al. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace*. 2014; 16(5): 631–638, doi: [10.1093/europace/eut333](https://doi.org/10.1093/europace/eut333), indexed in Pubmed: [24158253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24158253/).
29. Mant J, Hobbs F, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007; 370(9586): 493–503, doi: [10.1016/s0140-6736\(07\)61233-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61233-1).
30. Lip GYH. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8(10): 602–606, doi: [10.1038/nrcardio.2011.112](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.112), indexed in Pubmed: [21788962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788962/).
31. Patti G, Pengo V, Marcucci R, et al. Working Group of Thrombosis of the Italian Society of Cardiology. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism. *Eur Heart J*. 2017; 38(12): 877–887, doi: [10.1093/eurheartj/ehw159](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw159), indexed in Pubmed: [27122600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27122600/).
32. Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, et al. The PROTECT AF (WATCHMAN left atrial appendage system for embolic PROTECTION in patients with atrial fibrillation) trial. *Am Heart J*. 2006; 151(5): 956–961, doi: [10.1016/j.ahj.2006.02.005](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.02.005), indexed in Pubmed: [16644311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16644311/).
33. Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(1): 1–12, doi: [10.1016/j.jacc.2014.04.029](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.029), indexed in Pubmed: [24998121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24998121/).
34. Holmes DR, Doshi SK, Kar S, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(24): 2614–2623, doi: [10.1016/j.jacc.2015.04.025](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.025), indexed in Pubmed: [26088300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26088300/).
35. Cruz-González I, Ince H, Kische S, et al. Left atrial appendage occlusion in patients older than 85 years. Safety and efficacy in the EWO-LUTION registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020; 73(1): 21–27, doi: [10.1016/j.rec.2019.02.008](https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.02.008), indexed in Pubmed: [30956034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956034/).

Cukrzyca a choroba koronawirusowa 2019

Diabetes and coronavirus disease 2019

Katarzyna Pasterczyk-Bielska , Piotr Gajda , Grzegorz Dzida 

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

STRESZCZENIE

Od wielu miesięcy mierzymy się z pandemią, a infekcje wywołane przez SARS-CoV-2 wciąż wywierają istotny wpływ na opiekę nad pacjentami zarówno w lecznictwie ambulatoryjnym, jak i w szpitalach. Pandemia COVID-19 w znaczący sposób utrudnia opiekę nad pacjentami z chorobami przewlekłymi, w tym również z cukrzycą. Należy dążyć do tego, aby czas teleporad i ograniczonego kontaktu z chorymi nie był przyczyną pogorszenia ich stanu i utraty kontroli nad leczeniem. Wśród chorych hospitalizowanych z powodu infekcji SARS-CoV-2 może zaistnieć potrzeba modyfikacji leczenia przeciwcukrzycowego i czasowego wdrożenia insulinoterapii, ponieważ zaburzenia gospodarki węglowodanowej w tej grupie chorych są częste. Dotyczy to zarówno pacjentów z cukrzycą, jak również chorych bez wcześniejszego rozpoznania tej choroby. W ostatnim roku obserwuje się wzrost zachorowań na cukrzycę, co może wynikać z uszkodzenia komórek β trzustki przez koronawirusa, jednak dokładny mechanizm nie jest jeszcze poznany. Pacjenci z cukrzycą są zaniepokojeni doniesieniami, że cukrzyca może zwiększać ryzyko zachorowania i ciężkiego przebiegu infekcji.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (1), 27–30

Słowa kluczowe: SARS-CoV-2, pandemia COVID-19, cukrzyca, insulinoterapia, metformina, inhibitory SGLT-2

ABSTRACT

Pandemic has been a challenge for many months. Coronavirus infections have crucial impact on health care in outpatient clinics and at hospitals. The COVID-19 pandemic has disturbed treatment of patients with chronic conditions, including diabetes mellitus. The important goal is to prevent deterioration of patients' condition and treatment due to telemedical services and limited contact with doctors. Modification of antidiabetic therapy and time-limited insulin therapy might be necessary in hospitalized patients suffering from SARS-CoV-2 infection. Carbohydrate metabolism disturbances are frequent in patients with and without previous diagnosis of diabetes. Prevalence of diabetes increased in recent year. The exact mechanism is unknown, pancreatic islet β -cell dysfunction might be effect of coronavirus infection. Patients suffering from diabetes mellitus are concerned whether diabetes increases risk of coronavirus infection and severe course of the disease.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (1), 27–30

Key words: SARS-CoV2, COVID pandemic, diabetes, insulin therapy, metformin, SGLT-2 inhibitors

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Staszica 16, 20-081 Lublin
tel./faks +48 81 532 77 27
e-mail: grzegorz.dzida@wp.pl

WPROWADZENIE

Zmiany w organizacji systemu ochrony zdrowia spowodowane pandemią choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) utrudniły opiekę nad pacjentami z chorobami przewlekłymi. Ograniczenia możliwości przemieszczania się, unikanie osobistych wizyt lekarskich z obawy przed zakażeniem oraz teleporady powodują, że pacjenci w większym stopniu niż dotychczas muszą samodzielnie mierzyć się z chorobą. Zadania tego nie ułatwia medialna burza pełna sprzecznych informacji dotyczących wirusa oraz leków, które rzekomo korzystnie wpływają na przebieg zakażenia. Choroby współistniejące, których obecność ma wpływ na ciężki przebieg infekcji, stały się przedmiotem dyskusji. Pacjenci z cukrzycą typu 2 oczekują odpowiedzi, czy zaburzenia gospodarki węglowodanowej narażają na większe ryzyko zachorowania i ciężkiego przebiegu infekcji koronawirusem pod postacią zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Kolejnym problemem są sytuacje, w których pojawia się konieczność hospitalizacji i zostaje rozpoznana infekcja SARS-CoV-2. Chorzy trafiają wówczas na oddziały przygotowane specjalnie dla tej wyjątkowo niejednorodnej grupy pacjentów. Staje się to wyzwaniem dla pracujących tam lekarzy różnych specjalności, którzy nie sprawowali wcześniej opieki diabetologicznej.

HOSPITALIZACJA NA ODDZIALE COVIDOWYM

Trwająca pandemia COVID-19 wymusiła istotne zmiany w organizacji opieki zdrowotnej. Rozpoznanie infekcji wirusowej SARS-CoV-2 powoduje, że pacjenci kwalifikowani są do przyjęcia na specjalnie przygotowane do walki z epidemią oddziały, niezależnie od pierwotnej przyczyny hospitalizacji. Oznacza to, że chorzy na cukrzycę trafiają pod opiekę specjalistów chorób zakaźnych i innych specjalności — lekarzy niezajmujących się na co dzień diabetykami. Rodzi to szereg problemów i konieczność odpowiedzi na pytanie, w jaki sposób postępować z chorym na cukrzycę z ciężką infekcją układu oddechowego. Czy niektóre grupy leków charakteryzują się szczególnie korzystnym działaniem, a może część z nich powinna zostać czasowo odstawiona?

Docelowe wartości glikemii w trakcie hospitalizacji są nieco wyższe niż w warunkach domowych i powinny się mieścić w zakresie 130–180 mg/dl. Jest to związane z często niestabilnym stanem pacjenta, współtowarzyszącym zapaleniem oraz nieregularnym przyjmowaniem posiłków

w związku z licznymi badaniami diagnostycznymi. Utrzymywanie łagodnej hiperglikemii zwiększa bezpieczeństwo chorego, ponieważ obniża się ryzyko hipoglikemii ze wszystkimi jej konsekwencjami. Pozwala również na mniejsze zaangażowanie personelu medycznego i łatwiejszy nadzór nad dużą grupą chorych. Łagodna hiperglikemia przez okres kilku- lub kilkunastu dni nie powinna być przyczyną wystąpienia ostrych powikłań, takich jak kwasica ketonowa, kwasica mleczanowa czy zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny. Niemniej jednak zawsze u chorego na cukrzycę, którego stan się pogarsza, należy rozważyć oznaczenie ketonów w moczu oraz ocenę równowagi kwasowo-zasadowej w gazometrii krwi tętnicznej.

Należy też zwrócić uwagę, że elementem szpitalnego leczenia infekcji COVID-19 jest steroidoterapia drogą dożylną, która nasila zaburzenia gospodarki węglowodanowej i powoduje wystąpienie hiperglikemii. Indukowane steroidami podwyższone stężenie glukozy we krwi występuje typowo w godzinach popołudniowych i wieczornych, jeżeli steroidy są podawane rano. Dlatego niezwykle istotna jest kontrola glikemii kilkukrotnie w ciągu dnia (typowo trzy- lub czterokrotnie). Dla lekarzy nie powinno mieć znaczenia, jak często chory prowadził samokontrolę glikemii w warunkach domowych. Oznaczenia wykonywane wyłącznie rano na czczo mogą doprowadzić do rozwoju powikłań z zaburzeniami świadomości i utratą przytomności włącznie.

Lekiem zalecanym w rozpoczynaniu terapii zaburzeń gospodarki węglowodanowej i stosowanym na każdym etapie leczenia jest metformina. Zdecydowana większość chorych z cukrzycą typu 2 przyjmowanych na oddział stosuje ten lek. Wyniki retrospektywnych badań obserwacyjnych wskazały, że śmiertelność w trakcie hospitalizacji wśród chorych stosujących metforminę była niższa niż wśród pacjentów, którzy nie otrzymywali tego leku [1, 2]. Może mieć to związek z pleiotropowym działaniem metforminy oraz poprawą odpowiedzi immunologicznej i przeciwzapalnym działaniem tego leku. W danych przedstawionych w „The Lancet” w grudniu 2020 roku, opartych na dużej retrospektywnej analizie kohortowej, porównywano śmiertelność wśród pacjentów hospitalizowanych, którzy przed hospitalizacją przyjmowali metforminę oraz niestosujących takiego leczenia. Wykazano, że przyjmowanie metforminy przed hospitalizacją znacznie zmniejszało ryzyko zgonu u kobiet, ale nie u mężczyzn [3]. Można zatem wnioskować, że metformina powinna pozostać lekiem pierwszego wyboru [4]. Ograniczeniem retrospektywnych badań obserwacyjnych

są potencjalne czynniki zakłócające, których nie można kontrolować. Ponadto opierają się one na danych administracyjnych. Zatem dopóki nie będą dostępne wyniki randomizowanych badań klinicznych, trzeba do tych danych podchodzić ostrożnie. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że infekcja dróg oddechowych, szczególnie w przebiegu COVID-19, niejednokrotnie wiąże się z hipoksją. Stosowanie metforminy w takiej sytuacji może być niebezpieczne z powodu zwiększonego ryzyka rozwoju kwasicy metabolicznej i dlatego u pacjentów, którym zagraża hipoksja, powinna być ona odstawiona. Lekami doustnymi, które mogą być dalej stosowane, są pochodne sulfonilomocznika, w szczególności preparaty gliklazynu o zmodyfikowanym uwalnianiu, charakteryzujące się najbezpieczniejszym profilem działania spośród leków tej grupy.

Stanowisko dotyczące stosowania inhibitorów kotransportera glukozy i sodu (SGLT-2, *sodium-glucose co-transporter 2*) w trakcie infekcji wirusowej jest niejednoznaczne. Na podstawie przeprowadzonych analiz dotyczących pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii nie stwierdzono zwiększonej zapadalności na COVID-19 wśród pacjentów leczonych SGLT-2 w stosunku do osób przyjmujących inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase 4*) [5]. W Wielkiej Brytanii wydano jednak zalecenia dla pacjentów, które sugerują odstawienie flozyn w razie pojawienia się objawów infekcji i niezwłoczny kontakt z lekarzem prowadzącym. Jest to związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju euglikemicznej kwasicy ketonowej w przypadku stosowania tej grupy leków, szczególnie przy infekcji wirusowej. Wydaje się zatem zasadne zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT-2, gdy już zachorują na infekcję SARS-CoV-2.

W grupie chorych hospitalizowanych, którzy są w ciężkim stanie, często konieczna staje się terapia iniekcyjna lub nawet zastosowanie ciągłego dożylnego wlewu insuliny. Gospodarka węglowodanowa u chorych nieprzytomnych, wspomaganych wentylacją mechaniczną lub z zaburzeniami świadomości najczęściej kontrolowana jest poprzez insulinoterapię. Warto podkreślić, że pierwszym krokiem w prowadzeniu insulinoterapii może być wyłącznie analog długodziałający podawany raz dziennie. Jednak najczęściej stosowany model to intensywna funkcjonalna insulinoterapia, która pozwala na szybką modyfikację dawek i korygowanie glikemii. W warunkach szpitalnych szczególnie wygodne jest stosowanie szybko działających analogów insuliny ludzkich.

Natychmiastowy początek działania oraz krótki czas aktywności są pożądane w realiach jednoczesnej opieki nad wieloma pacjentami.

Jako nowoczesną alternatywę, w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 po wtórnej nieskuteczności leków doustnych, można rozważyć terapię iniekcyjną analogami glukagonopodobnego petydu-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*). Charakteryzuje się ona wygodą stosowania — jedna iniekcja w ciągu tygodnia — oraz bezpieczeństwem wynikającym z braku możliwości wywołania hipoglikemii przez preparaty działające w oparciu o układ inkretynowy. Agoniści GLP-1 dostępne na polskim rynku to dulaglutyd oraz semaglutyd.

CHORZY NA CUKRZYCĘ A COVID-19

Strach przed zakażeniem, ciężkim przebiegiem oraz śmiercią z powodu SARS-CoV-2 dotyczy w różnym stopniu całego społeczeństwa. Co zrozumiałe, najwięcej obaw mają osoby starsze oraz obciążone licznymi chorobami towarzyszącymi. Pacjenci z wieloletnią cukrzycą typu 2 doskonale wiedzą jak duży wpływ wywiera ich choroba na układ sercowo-naczyniowy. Dbanie o wyrównanie glikemii stanowi dużą część życia i jest dodatkowym obciążeniem psychicznym. Chorzy mają obawy, na ile ich choroba zwiększa ryzyko zachorowania i ciężkiego przebiegu infekcji COVID-19. Przeprowadzone obserwacje wskazują, że sam fakt chorowania na cukrzycę nie jest przyczyną zwiększonego ryzyka zakażenia wirusem SARS-CoV-2, jest ono podobne jak w populacji ogólnej. Istotny wpływ na przebieg zakażenia ma natomiast typ cukrzycy, czas jej trwania oraz wyrównanie gospodarki węglowodanowej.

Młodzi pacjenci z cukrzycą typu 1 nie są obarczeni zwiększonym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19. Należy jednak podkreślić, że infekcja koronawirusem przebiega gorzej u chorych ze złym wyrównaniem cukrzycy. Ryzyko to rośnie szczególnie u pacjentów z odsetkiem HbA_{1c} większym niż 10%. Utwierdza to w przekonaniu o słuszości starań pacjentów i lekarzy w osiągnięciu docelowych wartości hemoglobiny glikowanej. Kolejnym czynnikiem mającym negatywny wpływ na przebieg zakażenia jest czas trwania choroby. Pacjenci z 30–40-letnim wywiadem cukrzycy typu 1 mają wyższe ryzyko niekorzystnego przebiegu infekcji. Bez wątpliwości wpływ na to ma większa częstość przewlekłych powikłań, szczególnie sercowo-naczyniowych oraz przewlekłej choroby nerek.

Wśród chorujących jednocześnie na cukrzycę typu 2 i COVID-19 obserwuje się niepokojący trend polega-

jący na cięższym przebiegu choroby i większym ryzyku zgonu z powodu zakażenia. W przypadku rozwinięcia się infekcji szansa na niekorzystne rozstrzygnięcie jest statystycznie większa niż w populacji ogólnej. Cukrzyca typu 2 zwiększa ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia, przez co rozumie się hospitalizację, konieczność przeniesienia na oddział intensywnej terapii i mechanicznej wentylacji, oraz zgonu. Wyniki amerykańskich badań wskazują, że około 10% chorych z tym typem cukrzycy hospitalizowanych z powodu infekcji SARS-CoV-2 zmarło w ciągu pierwszych 7 dni hospitalizacji, a wśród wszystkich zmarłych z powodu COVID-19 na świecie aż jedna trzecia chorowała na cukrzycę. W Stanach Zjednoczonych odsetek ten wynosi aż 40%. Trudno szacować, na ile ciężki przebieg i niekorzystne rokowanie mają związek z cukrzycą samą w sobie, a na ile z zaawansowanym wiekiem pacjentów. Jak wiadomo, rokowanie w przebiegu COVID-19 jest znacznie bardziej niekorzystne w przypadku osób w podeszłym wieku, a cukrzyca typu 2 jest chorobą najczęściej dotyczącą ludzi starszych. Szacuje się, że w Polsce około jedna czwarta osób po 75. roku życia cierpi na tę chorobę.

Warto także zauważyć, że związek zaburzeń gospodarki węglowodanowej z infekcją SARS-CoV-2 jest obustronny. Źle wyrównana cukrzyca ma wpływ na cięższy przebieg zakażenia, a infekcja koronawirusem pogłębia zaburzenia metaboliczne. Znajduje to potwierdzenie w obserwacjach, które podają, że szacunkowo jedynie u 30% hospitalizowanych z COVID-19, u których występuje hiperglikemia, pierwotnie rozpoznano cukrzycę. Zdecydowana większość przypadków jest związana z burzą cytokinową towarzyszącą infekcji koronawirusem, bądź jest hiperglikemią stresową. Opisuje się także rozwój cukrzycy *de novo* jako wyraz uszkodzenia komórek beta trzustki przez wirus. Można to tłumaczyć obecnością w obrębie trzustki dużej liczby receptorów konwertazy angiotensyny II (ACE2, *angiotensin-converting enzyme 2*), które koronawirus wykorzystuje do infekowania komórek.

SZCZEPIENIA

Pacjenci z cukrzycą typu 2 jako osoby o ryzyku ciężkiego przebiegu infekcji powinni być zaszczepieni przeciwko SARS-CoV-2. Wydaje się zasadne poświęcenie większej ilości czasu pacjentom obawiającym się szczepienia, mającym wątpliwości lub całkowicie przeciwnym

tej formie profilaktyki. Ich niechęć może być związana z brakiem merytorycznej wiedzy o skuteczności i bezpieczeństwie dostępnych szczepionek. Szczepienie w tej grupie pacjentów jest rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne oraz konsultanta krajowego w dziedzinie diabetologii [6]. Ze względu na wysokie ryzyko ciężkiego przebiegu choroby COVID-19 u pacjentów z cukrzycą typu 2, znalazła się ona na liście 12 chorób przewlekłych uprawniających do priorytetowego szczepienia przeciwko SARS-CoV-2.

PODSUMOWANIE

Trudności organizacyjne związane z pandemią SARS-CoV-2 stały się wyzwaniem zarówno dla lekarzy, jak i pacjentów chorych na cukrzycę. Konieczność opieki nad pacjentami z bardzo szerokim spektrum chorób przewlekłych spowodowała, że personel oddziałów oddelegowanych do walki z wirusem musi wykazać się wielotorowymi kompetencjami i kompleksową wiedzą medyczną. Istotną grupę wśród hospitalizowanych stanowią pacjenci z cukrzycą — wymagają oni szczególnego nadzoru z powodu trudności w kontroli glikemii oraz zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia i zgonu. Z tej przyczyny szczególnie istotna jest odpowiednia kontrola glikemii, unikanie ostrych powikłań cukrzycy oraz prawidłowa i wykonana w odpowiednim czasie modyfikacja leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Scheen AJ. Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab.* 2020; 46(6): 423–426, doi: [10.1016/j.diabet.2020.07.006](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.07.006), indexed in Pubmed: [32750451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32750451/).
2. Luo P, Qiu L, Liu Y, et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 103(1): 69–72, doi: [10.4269/ajtmh.20-0375](https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0375), indexed in Pubmed: [32446312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446312/).
3. Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis. *Lancet Healthy Longev.* 2021; 2(1): e34–e41, doi: [10.1016/S2666-7568\(20\)30033-7](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30033-7), indexed in Pubmed: [33521772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33521772/).
4. Dardano A, Del Prato S. Metformin: an inexpensive and effective treatment in people with diabetes and COVID-19? *Lancet Healthy Longev.* 2021; 2(1): e6–e7, doi: [10.1016/S2666-7568\(20\)30047-7](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30047-7), indexed in Pubmed: [33521771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33521771/).
5. Sainsbury C, Wang J, Gokhale K, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and susceptibility to COVID-19: a population-based retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23(1): 263–269, doi: [10.1111/dom.14203](https://doi.org/10.1111/dom.14203), indexed in Pubmed: [32991065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32991065/).
6. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz Konsultanta krajowego w dziedzinie diabetologii prof. Krzysztofa Strojka w sprawie szczepienia na COVID-19 chorych na cukrzycę. <https://cukrzyca.info.pl/aktualnosci/> (April 14, 2021).

Dieta a metabolity mikrobioty jelitowej i ryzyko sercowo-naczyniowe wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Diet, metabolites of intestinal microbiota and cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease

Sylwia Czaja-Stolc^{ID}, Sylwia Małgorzewicz

Zakład Żywienia Klinicznego i Dietetyki Katedry Żywienia Klinicznego Wydziału Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (CKD) charakteryzują się wyższą śmiertelnością w porównaniu z populacją ogólną. Główną przyczyną zgonów są powikłania sercowo-naczyniowe. Ogromne zainteresowanie tematyką mikrobioty jelitowej sprawia, że powstaje coraz więcej badań wskazujących na wpływ mikroorganizmów i ich metabolitów na ryzyko sercowo-naczyniowe. Niektóre metabolity mikrobioty jelitowej są zaliczane do toksyn mocznicowych. Do najlepiej poznanych metabolitów należy N-tlenek trimetyloaminy, siarczan p-krezolu oraz siarczan indoksyli. Zaobserwowano, że wymienione toksyny mocznicowe promują rozwój miażdżycy oraz przyczyniają się do występowania przewlekłego stanu zapalnego. Jednym z czynników wpływających na skład mikrobioty jelitowej jest dieta. Celem pracy jest przedstawienie na podstawie najnowszych badań związku pomiędzy metabolitami mikrobioty, dietą a zwiększonym ryzykiem sercowo naczyniowym w grupie osób z CKD.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (1), 31–38

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, ryzyko sercowo-naczyniowe, metabolity mikrobioty jelitowej, N-tlenek trimetyloaminy, siarczan p-krezolu, siarczan indoksyli

ABSTRACT

Patients with chronic kidney disease (CKD) present a higher mortality rate in comparison to the general population. Cardiovascular complications are the main cause of death. Huge interest in the topic of intestinal microbiota causes that there are more and more studies indicating the influence of microorganisms and their metabolites on cardiovascular risk. The metabolites derived from intestinal microbiota are classified as uremic toxins. The best known metabolites are trimethylamine N-oxide, p-cresol sulfate and indoxyl sulfate. The aforementioned uremic toxins promote the development of atherosclerosis and contribute to the chronic inflammation. One of the factors influencing the composition of the gut microbiota is diet. The aim of the study is to present the latest research on metabolites of intestinal microbiota, diet and increased cardiovascular risk among patients with CKD.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (1), 31–38

Key words: chronic kidney disease, cardiovascular risk, metabolites of intestinal microbiota, trimethylamine-N-oxide, p-cresyl sulfate, indoxyl sulfate

Adres do korespondencji:

mgr Sylwia Czaja-Stolc
Zakład Żywienia Klinicznego i Dietetyki
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7 (budynek nr 1), 80–211 Gdańsk
e-mail: sylwia.czaja-stolc@gumed.edu.pl

PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK A RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*) jest drugą najczęściej występującą chorobą przewlekłą w Polsce. Szacuje się, że częstość występowania CKD na świecie wynosi od 10 do 15%. Bardzo często choroba zostaje zdiagnozowana w późnym stadium z powodu bezobjawowego przebiegu [1, 2]. Pacjenci z CKD charakteryzują się wyższą śmiertelnością w porównaniu z populacją ogólną. Główną przyczyną zgonów, zarówno pacjentów leczonych zachowawczo, jak i poddawanych dializoterapii, są powikłania sercowo-naczyniowe [3]. Częstość występowania różnych chorób kardiologicznych jest ponad dwukrotnie wyższa u osób z CKD w porównaniu z osobami z prawidłową funkcją nerek [4]. Wyniki badań wskazują, że wśród pacjentów z CKD dochodzi do przyspieszonego rozwoju miażdżycy. Występowanie tradycyjnych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia lipidowe, nie wyjaśnia szybkiej progresji miażdżycy [3]. Na ryzyko sercowo-naczyniowe duży wpływ mają nietradycyjne czynniki ryzyka, związane z zaburzeniami występującymi wśród pacjentów z CKD. Należą do nich między innymi: przewlekły stan zapalny, dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, nagromadzenie toksyn mocznicowych [5]. Zaburzenia funkcji nerek prowadzą do zwiększenia stężenia toksyn mocznicowych we krwi. Dużą rolę w tworzeniu toksyn mocznicowych odgrywa mikrobiota jelitowa, której skład różni się wśród pacjentów z CKD w porównaniu z osobami zdrowymi. Wyniki badań z ostatnich lat wskazują na związek między ryzykiem sercowo-naczyniowym a mikrobiotą w populacji ogólnej, jak również u osób z CKD [6].

PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK A MIKROBIOTA JELITOWA

Mianem mikrobioty jelitowej określane są żywe mikroorganizmy zasiedlające przewód pokarmowy. Należą do nich nie tylko bakterie, ale również grzyby, glony czy archeony [7]. Szacuje się, że masa mikrobioty stanowi połowę zawartości okrężnicy. Jelito grube jest największym skupiskiem mikroorganizmów ze względu na występujące tam korzystne warunki, takie jak wolny przepływ treści jelitowej oraz pH obojętne do lekko kwaśnego. W jelicie cienkim panują gorsze warunki dla bytowania bakterii ze względu na wysokie stężenie żółci oraz szybki pasaż jelitowy. Rozrost bakteryjny jelita cienkiego jest zjawiskiem patologicznym [8]. Każdy człowiek posiada

unikalny skład mikrobioty jelitowej, który podlega modyfikacjom, między innymi pod wpływem czynników środowiskowych, stosowanej diety oraz występujących jednostek chorobowych [9]. Badania mikrobiomu, czyli genomów mikrobioty, pozwoliły na wyodrębnienie trzech układów mikrobiomów jelitowych, nazywanych enterotypami. Są to *Bacteroides*, *Prevotella* oraz *Ruminococcus*, które różnią się rodzajem najczęściej występujących bakterii [10].

W CKD obserwuje się występowanie przewlekłego stanu zapalnego wynikającego ze zwiększonej produkcji mediatorów stanu zapalnego i zmniejszonego klirensu nerkowego cytokin. Leczenie nerkozastępcze za pomocą dializoterapii także wiąże się z nasileniem stanu zapalnego. Według najnowszych badań głównymi źródłami przewlekłego zapalenia w CKD mogą być nasilona synteza toksyn mocznicowych przez mikrobiotę jelitową, której skład jakościowy i ilościowy różni się od mikrobioty osób zdrowych, jak również zaburzenia przepuszczalności bariery jelitowej [11].

Główną przyczyną wymienionych zaburzeń jest mocznica. Pod wpływem bakteryjnej ureazy mocznik jest hydrolizowany do amoniaku, przekształcanego następnie w wodorotlenek amonu, który podwyższa pH światła jelita, podrażnia błonę śluzową i zwiększa ryzyko zapalenia jelit [12]. Na zaburzenie bariery jelitowej wpływają również obrzęk ścian jelita i niedokrwienie jelit, które obserwuje się u osób z zastoinową niewydolnością serca, marskością wątroby oraz nadciśnieniem wrotnym. Przewodnienie oraz niewydolność serca często towarzyszą pacjentom z CKD. Niedokrwienie jelit może być również związane z obniżonym ciśnieniem tętniczym krwi, spowodowanym przez stosowanie diuretyków i wysoką ultrafiltrację w trakcie dializoterapii [13]. Ponadto do światła jelita wydzielany jest kwas moczowy i szczawiany w wyniku ograniczenia wydalania tych związków przez nerki. Substancje te stają się pożywką dla bakterii, które tradycyjnie wykorzystują niestrawione węglowodany [14]. Na występowanie dysbiozy w CKD wpływa także częste stosowanie antybiotykoterapii, suplementacja żelaza oraz konieczne modyfikacje dietetyczne związane z ograniczeniem spożycia warzyw i owoców, prowadzące do obniżonego spożycia błonnika pokarmowego [15].

W warunkach fizjologicznych bariera jelitowa zapobiega wnikaniu do krwiobiegu patogenów i ich metabolitów oraz czynników prozapalnych i sprawia, że komórki układu odpornościowego nie mają kontaktu z bytującą w jelicie mikrobiotą. Bariera jelitowa jest wielowarstwową

wą strukturą zbudowaną od wewnątrz z dwóch warstw śluzu, który zapobiega przyleganiu i wnikaniu drobno-ustrojów do ściany jelita. Następnie znajduje się warstwa komórek nabłonkowych zbudowana z enterocytów, komórek kubkowych, komórek Panetha oraz komórek M. Integralność komórek zapewniają ściśle złącza (TJ, *tight junctions*), które są zbudowane z białek przezłonowych: kładyn, okludyn, białek adhezyjnych i triceluliny. Na przepuszczalność bariery jelitowej wpływają białka cytozolu — *zonula occludens* (ZO1), które modyfikują strukturę TJ [16–18]. W przebiegu CKD dochodzi do zwiększenia przepuszczalności bariery jelitowej, co sprawia, że endotoksyny i molekuly bakteryjne, takie jak lipopolisacharydy (LPS) bakteryjne, będące składnikiem błony komórkowej bakterii, przenikają do krwiobiegu [19]. Mechanizmy występowania zaburzeń bariery jelitowej są złożone. Badania przeprowadzone na modelach szczurzych z mocznicą wykazały znaczne obniżenie zawartości białek tworzących TJ (kładyny, okludyny i ZO1) w błonie śluzowej okrężnicy w porównaniu z grupą kontrolną. Prowadzi to do osłabienia połączeń międzykomórkowych. Występują również zaburzenia transporterów jelitowych, co może wpływać na farmakokinetykę leków stosowanych przez pacjentów z CKD [15, 20].

DIETA A METABOLITY MIKROBIOTY JELITOWEJ

N-tlenek trimetyloaminy (TMAO)

N-tlenek trimetyloaminy (TMAO, *trimethylamine N-oxide*) jest toksyną mocznicową należącą do grupy substancji rozpuszczalnych w wodzie o małej masie cząsteczkowej. Naturalnie wysoka zawartość TMAO występuje w rybach, szczególnie morskich, i owocach morza. Źródłem TMAO w organizmie jest reakcja utleniania trimetyloaminy (TMA, *trimethylamine*) przez monooksygenazę flavinową (FMO, *flavin-containing monooxygenase*) w wątrobie. Trimetyloamina jest także metabolitem mikrobioty jelitowej, powstającym w wyniku przemian choline, fosfatydylocholine, L-karnityny i betainy [21, 22].

Cholina jest niezbędnym składnikiem diety, występującym w największych ilościach w produktach bogatych w lecytynę (fosfatydylocholine). Są to: żółtko jaja kurzego (700–800 mg choline/100 g produktu), podroby (wątróbka drobiowa 200 mg choline/100 g produktu), czerwone mięso (150 mg choline/100 g produktu), orzechy, nasiona roślin strączkowych, drożdże, mleko (42 mg choline/100 g produktu). Lecytyna jest także stosowana jako dodatek do żywności. Suplementy diety wspomagające funkcje wątroby i pamięć zawierają cholinę. Norma polska

dotycząca spożycia choline, ustalona na poziomie wystarczającego spożycia (*AI, adequate intake*), wynosi dla kobiet 425 mg, a dla mężczyźni 550 mg na dobę. Szacuje się, że osoby zdrowe, stosujące dietę tradycyjną spożywają około 1 g choline/dobę. Nadmierne spożycie choline może prowadzić do wystąpienia biegunek, nudności oraz obniżenia ciśnienia tętniczego. Wśród wegan można zaobserwować zbyt niskie spożycie omawianego składnika diety [23–25].

Karnityna bierze udział w transporcie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych przez wewnętrzną błonę mitochondrialną, w celu β -oksydacji kwasów tłuszczowych. Jej pochodna, L-karnityna, może być endogennie syntetyzowana z lizyny i metioniny w nerkach oraz w wątrobie. L-karnityna wchodzi w skład produktów spożywczych. Najwyższą zawartością L-karnityny charakteryzują się produkty pochodzenia zwierzęcego, szczególnie mięso (konina 423 mg/100 g produktu, wołowina 139 mg/100 g produktu). Zawartość L-karnityny w produktach mlecznych waha się od 1 do 43 mg/100 g produktu. L-karnityna jest składnikiem suplementów diety wspomagających odchudzanie oraz odżywek dla sportowców [26].

Przemianom bakteryjnym do TMA podlega również betaina. Betaina jest pochodną glicyny, która bierze udział w reakcjach metylacji (jest donorem grup metylowych) oraz pełni funkcje osmoregulacyjne. Występuje w największych ilościach w produktach pochodzenia roślinnego, zwłaszcza w owocach goji, otrębach i kiełkach pszenicznych, szpinaku oraz burakach [27].

W analizie Koeth i wsp. [28] potwierdzono, że spożycie wołowiny (porcja zawierająca ok. 180 mg L-karnityny) i suplementacja L-karnityny w dawce 250 mg wpływa na stężenie TMAO. Zaobserwowano poposiłkowy wzrost stężenia TMAO w osoczu i zwiększoną zawartość w moczu. Potwierdzono również, że TMAO powstaje pod wpływem mikrobioty jelitowej. Po stosowaniu antybiotykoterapii przez tydzień, a następnie podaniu L-karnityny nie zaobserwowano wzrostu stężenia TMAO w osoczu i w moczu. W badaniu zaobserwowano również, że u wegan i wegetarian wzrost stężenia TMAO był znacznie niższy niż u osób stosujących dietę tradycyjną. Zapewne związane jest to z różnym składem gatunkowym mikrobioty jelitowej. Wyniki badania przeprowadzonego przez Flores-Guerrero i wsp. [29] wśród pacjentów po transplantacji nerki wykazały, że u osób, które częściej spożywały ryby, owoce morza i jajka, stężenie TMAO w osoczu było wyższe. Wyższe stężenie TMAO wiązało się ze zwiększonym ryzykiem niewydolności przeszczepu. Guo i wsp. [30] dokonali oznaczeń stężeń TMAO oraz jego

prekursorów wśród pacjentów z CKD. Wyniki wskazują na zwiększone stężenie TMAO u pacjentów w późnym stadium przewlekłej choroby nerek. Zaobserwowano istotną ujemną korelację pomiędzy szacunkowym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) a stężeniem TMAO i choliny.

Siarczan p-krezolu (pCS)

Siarczan p-krezolu (pCS, *p-cresol sulfate*) należy do grupy toksyn mocznicowych związanych z białkami. Tyrozyna i fenyloalanina, które są aminokwasami aromatycznymi, podlegają deaminacji i dekarboksylacji pod wpływem bakterii jelitowych, co prowadzi do powstania związku fenolowego jakim jest p-krezol. W błonie śluzowej okrężnicy oraz w wątrobie dochodzi do detoksykacji p-krezolu poprzez koniugację siarczanów przy udziale sulfotransferazy. W wyniku tej reakcji powstaje pCS, który w osoczu łączy się z albuminą w odwracalny sposób [31].

Tyrozyna należy do aminokwasów względnie egzogennych. Może być syntetyzowana w wątrobie z fenyloalaniny. Jest prekursorem neuroprzekazników (noradrenaliny, dopaminy, katecholaminy) oraz hormonów (melatoniny, tyroksyny). Produktami o wysokiej zawartości tyrozyny są izolaty białka sojowego (ok. 3 g tyrozyny/100 g produktu), produkty mleczne, zwłaszcza sery (1–2,1 g tyrozyny/100 g produktu) oraz mięso i wędliny (0,5–1,3 g tyrozyny/100 g produktu). Tyrozyna wchodzi w skład suplementów diety wspomagających kondycję fizyczną, odchudzanie, niwelujących zmęczenie oraz poprawiających funkcje poznawcze [32, 33].

Fenyloalanina jest aminokwasem egzogennym, biorącym udział w syntezie kolagenu oraz noradrenaliny. Podobnie jak w przypadku tyrozyny, produktami o wysokiej zawartości fenyloalaniny są białko sojowe (4 g fenyloalaniny/100 g produktu), sery (1–2 g fenyloalaniny/100 g produktu), ryby (0,7–1,1 g fenyloalaniny/100 g produktu), mięso i wędliny (0,6–0,9 g fenyloalaniny/100 g produktu). Zapotrzebowanie na fenyloalaninę i tyrozinę dla osób dorosłych wynosi 33 mg/kg mc./dobę [32, 34].

Fernandes i wsp. [35] przeprowadzili badanie mające na celu określenie związku pomiędzy zawartością w diecie tyrozyny i fenyloalaniny a stężeniem pCS wśród pacjentów z CKD leczonych zachowawczo. Zaobserwowano istotną dodatnią korelację między spożyciem wymienionych aminokwasów a stężeniem siarczanu p-krezolu w osoczu. W badanej populacji spożycie tyrozyny i fenyloalaniny było wyższe niż zalecane dla osób zdrowych, pacjenci nie stosowali diety niskobiałkowej.

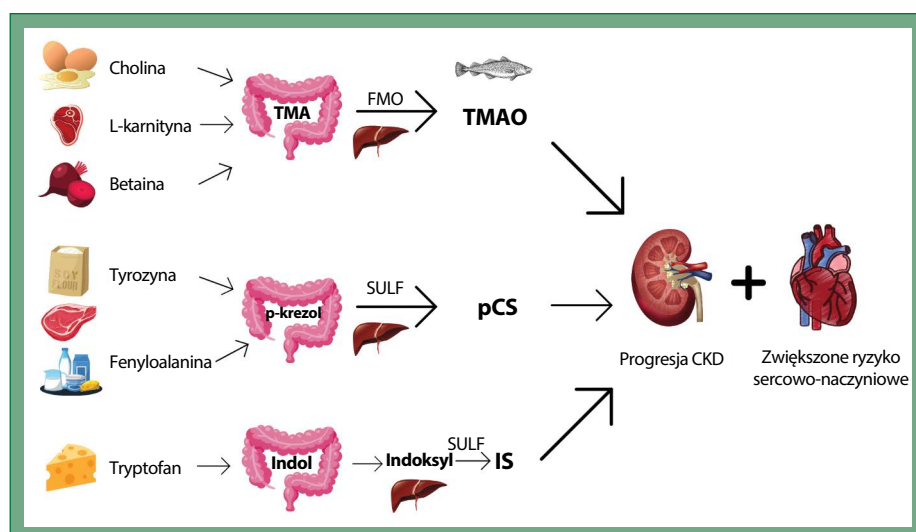
Stężenie omawianej toksyny mocznicowej rośnie wraz z progresją przewlekłej choroby nerek. Przyczyny występowania wyższego stężenia pCS u osób z niewydolnością nerek nie są jednoznaczne. Może być to związane z nasiloną syntezą tego związku przez zmienioną mikrobiotę jelitową lub zaburzeniem jego wydalania. W badaniu Gryp i wsp. [36] nie zaobserwowano wzrostu stężenia pCS i p-krezolu w próbkach kału i moczu. Odnotowano natomiast wzrost stężenia pCS we krwi.

Siarczan indoksyłu (IS)

Siarczan indoksyłu (IS, *indoxyl sulfate*), tak jak pCS, należy do toksyn mocznicowych związanych z białkami. Tryptofan pod wpływem bakteryjnej tryptofanazy zostaje przekształcony do indolu, który następnie zostaje utleniony w wątrobie do indoksyłu. Siarczan indoksyłu powstaje w wyniku siarczanowania indoksyłu przez sulfotransferazę 1A1. Może również powstawać z indolo-3-aldehydu, pochodzącego z przemian tryptofanu prowadzonych przez bakterie *Lactobacillus* [37, 38].

Tryptofan jest aminokwasem egzogennym będącym prekursorem serotoniny i melatoniny. Produktami o wysokiej zawartości tryptofanu są produkty sojowe (0,6–1 g tryptofanu/100 g produktu), sery (0,5 g tryptofanu/100 g produktu) oraz mięso (0,4 g tryptofanu/100 g produktu). Tryptofan wchodzi w skład suplementów diety oraz leków poprawiających jakość snu, przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych. Dobbowe zapotrzebowanie na ten aminokwas wynosi 4 mg/kg masy ciała [32, 34, 39].

W randomizowanym badaniu kontrolnym oceniono wpływ stosowania diety o różnej zawartości białka na stężenie metabolitów mikrobioty jelitowej wśród zdrowych uczestników. Jedna grupa badana spożywała dietę wysokobiałkową (białko dostarczało powyżej 25% energii), zaś druga — dietę niskobiałkową (białko dostarczało poniżej 9% energii). W grupie stosującej dietę wysokobiałkową zaobserwowano istotny wzrost stężenia IS w osoczu oraz zwiększoną zawartość w moczu, co było związane z wyższym spożyciem tryptofanu [40]. W badaniu Medika [41] oceniono wpływ żywienia na stężenie metabolitów mikrobioty jelitowej wśród pacjentów z CKD w stadium 3b–4. Uczestnicy badania naprzemiennie stosowali różne diety: dietę tradycyjną, dietę śródziemnomorską oraz dietę bardzo niskobiałkową (VLPD, *very low-protein diet*) z suplementacją ketoanalogów aminokwasów. Najlepsze efekty w obniżaniu stężenia IS zaobserwowano w przypadku stosowania VLPD. Dieta śródziemnomorska również wiązała się z obniżeniem stężenia omawianej tok-



Rycina 1. Powstawanie toksycznych metabolitów mikrobioty jelitowej ze składników odżywczych; TMA (*trimethylamine*) — trimetyloamina; FMO (*flavin-containing monooxygenase*) — monoooksygenaza flawinowa; TMAO (*trimethylamine N-oxide*) — N-tlenek trimetyloaminy; SULF — sulfotransferaza; pCS (*p-cresol sulfate*) — siarczan p-krezolu; IS (*indoxyl sulfate*) — siarczan indoksyli; CKD (*chronic kidney disease*) — przewlekła choroba nerek

syny mocznicowej, ale w mniejszym stopniu niż VLPD. Schemat powstawania omówionych metabolitów mikrobioty jelitowej przedstawiono na rycinie 1.

WPŁYW METABOLITÓW MIKROBIOTY JELITOWEJ NA RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

N-tlenek trimetyloaminy (TMAO)

N-tlenek trimetyloaminy jest głównie wydalany wraz z moczem. W niewielkim stopniu jest także wydalany z potem i z wydychanym powietrzem. Niewydolność nerek prowadzi do wzrostu stężenia TMAO w osoczu, co potwierdzono w badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów z CKD. Stężenie TMAO w osoczu wśród pacjentów przed zabiegiem hemodializy jest około 20 razy wyższe niż u osób zdrowych. Zabieg hemodializy pozwala na skuteczne usuwanie TMAO, ale szybko dochodzi do wzrostu stężenia tego związku z powodu zaburzeń jego wydalania [42–44]. Zaobserwowano, że podwyższone stężenie TMAO jest związane ze zwiększonym o 23–67% ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz ze zwiększonym o 55–91% ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [45, 46]. Tang i wsp. [42] wykazali, że u osób z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² wyższe stężenie TMAO w osoczu wiązało się z 2,8-krotnie wyższym ryzykiem zgonu w ciągu 5 lat. N-tlenek trimetyloaminy promuje progresję CKD. Prowadzi do włóknienia cewkowo-śródmiaższowego.

Wpływ TMAO na ryzyko sercowo-naczyniowe jest złożony. Przyczynia się do rozwoju miażdżycy, modyfi-

kując metabolizm cholesterolu i kwasów żółciowych, promując tworzenie komórek piankowatych, aktywując szlaki odpowiedzialne za rozwój stanu zapalnego, indukując produkcję reaktywnych form tlenu oraz zwiększając aktywność płytek krwi. TMAO wpływa na komórki śródbłonna również poprzez zwiększenie ekspresji molekuly adhezyjnej komórki naczyniowej 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*) oraz aktywowanie kinazy białkowej C (PKC, *protein kinase C*) i czynnika jądrowego κ B (NF- κ B, *nuclear factor κ B*). Ponadto prowadzi do zwiększenia adhezji monocytów [47]. Podwyższone stężenie TMAO sprzyja zwapnieniu naczyń krwionośnych, w tym aorty, co potwierdziły wyniki badań na modelach zwierzęcych oraz wśród pacjentów z CKD. Do kalcyfikacji komórek mięśni gładkich wywołanej przez TMAO dochodzi pod wpływem aktywacji NF- κ B oraz NLRP-3 (*nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3*) [48].

Siarczan p-krezolu (pCS)

Siarczan p-krezolu jest związany głównie z albuminą i z tego powodu zabieg hemodializy pozwala na usuwanie jedynie 30% tej toksyny mocznicowej. Wyniki metaanalizy opublikowanej w 2015 roku wskazują, że pCS miał wpływ na śmiertelność pacjentów z CKD. Podwyższone stężenie pCS było istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [49, 50]. Omawiany metabolit mikrobioty jelitowej negatywnie wpływa na komórki kanalików

proksymalnych. Ma działanie cytotoksyczne, promuje stan zapalny i apoptozę, prowadząc do włóknienia nerek [51]. Badania na modelach zwierzęcych wskazują, że pCS indukuje ogólnoustrojowy stan zapalny, aktywuje leukocyty, promuje powstawanie blaszki miażdżycowej, zwężenie naczyń obwodowych i aorty oraz zaburza czynność rozkurczową lewej komory serca [52]. Prawdopodobnie pCS przyczynia się również do rozwoju insulinooporności. Dotrzewnowe podawanie myszom z prawidłową funkcją nerek pCS przez 4 tygodnie doprowadziło do wzrostu stężenia glukozy w osoczu, obniżenia całkowitej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie przy jednoczesnym wzroście zawartości tkanki tłuszczowej w wątrobie [53].

Siarczan indoksyli (IS)

Stężenie siarczanu indoksyli w osoczu jest wyższe wśród pacjentów z CKD, co związane jest z zaburzonym wydalaniem tej toksyny mocznicowej. Podobnie jak przypadku siarczanu p-krezolu, usuwanie IS w trakcie hemodializy jest ograniczone. Wpływ IS na śmiertelność i ryzyko sercowo-naczyniowe nie jest do końca poznany. Obecnie dostępne wyniki badań są niejednoznaczne. Zaobserwowano zależność pomiędzy stężeniem IS a zwężeniem naczyń krwionośnych i serca. Siarczan indoksyli przyczynia się do rozwoju stanu zapalnego tkanki tłuszczowej poprzez aktywację oksydazy NADPH, a w konsekwencji zwiększa produkcję reaktywnych form tlenu, które aktywują kinazę aktywowaną przez mitogen (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*). Kinaza ta indukuje uwalnianie cytokin prozapalnych oraz transformującego czynnika wzrostu (TGF- β 1, *transforming growth factor β 1*), który ma właściwości prozakrzepowe. Podobne zależności zaobserwowano w badaniach przeprowadzonych na komórkach kanalików nerkowych. Poza działaniem prozapalnym i promującym włóknienie nerek IS powoduje obniżenie ekspresji czynników nefroprotektoryjnych (białko *Klotho*) [54–58]. Siarczan indoksyli jest czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju zakrzepicy. Zwiększa aktywność płytek krwi poprzez aktywację p38MAPK. Wywołuje nadmierną odpowiedź prozakrzepową po kontakcie z kolagenem i trombiną [59]. Wśród pacjentów z CKD często występuje niedokrwistość. Siarczanu indoksyli może przyczyniać się do jej rozwoju poprzez negatywny wpływ na syntezę erytropoetyny [60]. W przebiegu przewlekłej choroby nerek dochodzi do rozwoju zaburzeń kostnych, w tym do osteoporozy. Na rozwój tych zaburzeń mogą mieć wpływ IS

oraz pCS. Wymienione toksyny mocznicowe wpływają na apoptozę osteoblastów, zwiększają aktywność osteoklastów, zmniejszają wrażliwość na parathormon. Ponadto IS zaburza metabolizm witaminy D poprzez aktywację 24-hydroksylazy, co prowadzi do obniżenia stężenia aktywnej formy 1,25-dihydroksycholekalcyferolu [61].

PODSUMOWANIE

W przebiegu CKD dochodzi do zmiany składu mikrobiomu jelitowego oraz do zaburzenia struktury i funkcji bariery jelitowej. Prowadzi to do powstawania toksycznych metabolitów mikrobioty jelitowej, które przenikają do krwioobiegu i przyczyniają się między innymi do występowania przewlekłego stanu zapalnego oraz rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Biorąc pod uwagę wyniki badań, zmniejszenie stężeń omówionych metabolitów mikrobioty jelitowej, poprzez stosowanie odpowiedniej diety oraz suplementację probiotyków, prebiotyków i synbiotyków, może poprawić stan pacjentów.

WKŁAD AUTOREK

Sylwia Czaja-Stolc — autor koncepcji, opracowanie publikacji. Sylwia Małgorzewicz — opracowanie publikacji.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0158765, doi: 10.1371/journal.pone.0158765, indexed in Pubmed: 27383068.
- Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013; 382(9887): 158–169, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0, indexed in Pubmed: 23727165.
- Lainščak M. 10. Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease. *EJIFCC*. 2009; 20(1): 73–76, indexed in Pubmed: 27683330.
- Schunk SJ, Speer T, Fliser D, et al. Chronic kidney disease—a cardiovascular high-risk constellation. *Internist (Berl)*. 2020; 61(4): 340–348, doi: 10.1007/s00108-019-00686-y, indexed in Pubmed: 31578597.
- Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, et al. Conference Participants. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(14): 1823–1838, doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017, indexed in Pubmed: 31582143.
- Knauf F, Brewer JR, Flavell RA. Immunity, microbiota and kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15(5): 263–274, doi: 10.1038/s41581-019-0118-7, indexed in Pubmed: 30796361.
- Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020; 8(1): 103, doi: 10.1186/s40168-020-00875-0, indexed in Pubmed: 32605663.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment,

- diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019; 7(1), doi: [10.3390/microorganisms7010014](https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014), indexed in Pubmed: [30634578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634578/).
9. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016; 14(8): e1002533, doi: [10.1371/journal.pbio.1002533](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533), indexed in Pubmed: [27541692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27541692/).
 10. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. MetaHIT Consortium. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473(7346): 174–180, doi: [10.1038/nature09944](https://doi.org/10.1038/nature09944), indexed in Pubmed: [21508958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21508958/).
 11. Castillo-Rodríguez E, Pizarro-Sánchez S, Sanz AB, et al. Inflammatory cytokines as uremic toxins: „ni son todos los que estan, ni estan todos los que son”. *Toxins (Basel)*. 2017; 9(4), doi: [10.3390/toxins9040114](https://doi.org/10.3390/toxins9040114), indexed in Pubmed: [28333114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28333114/).
 12. Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2013; 37(1): 1–6, doi: [10.1159/000345969](https://doi.org/10.1159/000345969), indexed in Pubmed: [23258127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23258127/).
 13. Chang M, Kistler EB, Schmid-Schönbein GW. Disruption of the mucosal barrier during gut ischemia allows entry of digestive enzymes into the intestinal wall. *Shock*. 2012; 37(3): 297–305, doi: [10.1097/SHK.0b013e318240b59b](https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318240b59b), indexed in Pubmed: [22089198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22089198/).
 14. Ikee R, Sasaki N, Yasuda T, et al. Chronic kidney disease, gut dysbiosis, and constipation: a burdensome triplet. *Microorganisms*. 2020; 8(12), doi: [10.3390/microorganisms8121862](https://doi.org/10.3390/microorganisms8121862), indexed in Pubmed: [33255763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33255763/).
 15. Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31(5): 737–746, doi: [10.1093/ndt/gfv095](https://doi.org/10.1093/ndt/gfv095), indexed in Pubmed: [25883197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25883197/).
 16. Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res*. 2015; 13(1): 11–18, doi: [10.5217/ir.2015.13.1.11](https://doi.org/10.5217/ir.2015.13.1.11), indexed in Pubmed: [25691839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691839/).
 17. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J*. 2020; 91(1): e13357, doi: [10.1111/asj.13357](https://doi.org/10.1111/asj.13357), indexed in Pubmed: [32219956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219956/).
 18. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as preheptaglobin-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(39): 16799–16804, doi: [10.1073/pnas.0906773106](https://doi.org/10.1073/pnas.0906773106), indexed in Pubmed: [19805376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19805376/).
 19. McIntyre CW, Harrison LEA, Eldehni MT, et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(1): 133–141, doi: [10.2215/CJN.04610510](https://doi.org/10.2215/CJN.04610510), indexed in Pubmed: [20876680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20876680/).
 20. Meijers B, Farré R, Dejongh S, et al. Intestinal barrier function in chronic kidney disease. *Toxins (Basel)*. 2018; 10(7), doi: [10.3390/toxins10070298](https://doi.org/10.3390/toxins10070298), indexed in Pubmed: [30029474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30029474/).
 21. Moraes C, Fouque D, Amaral AC, et al. Trimethylamine N-oxide from gut microbiota in chronic kidney disease patients: focus on diet. *J Ren Nutr*. 2015; 25(6): 459–465, doi: [10.1053/j.jrn.2015.06.004](https://doi.org/10.1053/j.jrn.2015.06.004), indexed in Pubmed: [26235933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26235933/).
 22. Cho CE, Taesuwan S, Malysheva OV, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: A randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2017; 61(1), doi: [10.1002/mnfr.201600324](https://doi.org/10.1002/mnfr.201600324), indexed in Pubmed: [27377678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27377678/).
 23. Baza danych składników odżywczych USDA. <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/> (January 18, 2021).
 24. Zeisel SH, Mar MH, Howe JC, et al. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. *J Nutr*. 2003; 133(5): 1302–1307, doi: [10.1093/jn/133.5.1302](https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1302), indexed in Pubmed: [12730414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12730414/).
 25. Przygoda B, Wierzejska R, Matczuk E, Klys W, Jarosz M. Witaminy. In: Jarosz M, Rychlik E, Stoś K, Charzewska J. ed. *Normy żywienia dla populacji Polski i ich zastosowanie*. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego — Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2020: 236–240.
 26. Rospond B, Chłopicka J. Funkcje biologiczne L-karnityny i jej zawartość w wybranych produktach spożywczych. *Przegl Lek*. 2013; 70(2): 85–91.
 27. Ślęczka A, Krzywonos M, Wilk M, et al. Występowanie i rola betainy w organizmach żywych. *Nauka Przyroda Technologie*. 2015; 9(2): 43.
 28. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013; 19(5): 576–585.
 29. Flores-Guerrero JL, Osté MCJ, Baraldi PB, et al. Association of circulating trimethylamine -oxide and its dietary determinants with the risk of kidney graft failure: results of the transplantlines cohort study. *Nutrients*. 2021; 13(1): 262, doi: [10.3390/nu13010262](https://doi.org/10.3390/nu13010262), indexed in Pubmed: [33477634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33477634/).
 30. Guo F, Dai Q, Zeng X, et al. Renal function is associated with plasma trimethylamine-N-oxide, choline, L-carnitine and betaine: a pilot study. *Int Urol Nephrol*. 2021; 53(3): 539–551, doi: [10.1007/s11255-020-02632-6](https://doi.org/10.1007/s11255-020-02632-6), indexed in Pubmed: [32945995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945995/).
 31. Gryp T, Vanholder R, Vanechoutte M, et al. p-Cresyl Sulfate. *Toxins (Basel)*. 2017; 9(2): 52, doi: [10.3390/toxins9020052](https://doi.org/10.3390/toxins9020052), indexed in Pubmed: [28146081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28146081/).
 32. Kunachowicz H, Przygoda B, Nadolna I, Iwanow K. Tabele składu i wartości odżywczej żywności. PZWL, Warszawa 2017: Warszawa.
 33. Jongkees BJ, Hommel B, Kühn S, et al. Effect of tyrosine supplementation on clinical and healthy populations under stress or cognitive demands--A review. *J Psychiatr Res*. 2015; 70: 50–57, doi: [10.1016/j.jpsychires.2015.08.014](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.08.014), indexed in Pubmed: [26424423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26424423/).
 34. National Academies Press (NAP) Food and nutrition board. Dietary reference intakes (DRI): the essential guide to nutrient requirements [Internet]. Washington, DC: NAP; 2006. https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/DRIEssentialGuideNutReq.pdf (January 18, 2021).
 35. Fernandes AL, Borges NA, Black AP, et al. Dietary intake of tyrosine and phenylalanine, and p-cresyl sulfate plasma levels in non-dialyzed patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2020; 42(3): 307–314, doi: [10.1590/2175-8239-JBN-2018-0214](https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0214), indexed in Pubmed: [32459280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459280/).
 36. Gryp T, De Paepe K, Vanholder R, et al. Gut microbiota generation of protein-bound uremic toxins and related metabolites is not altered at different stages of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020; 97(6): 1230–1242, doi: [10.1016/j.kint.2020.01.028](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.01.028), indexed in Pubmed: [32317112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32317112/).
 37. Ellis RJ, Small DM, Vesey DA, et al. Indoxyl sulphate and kidney disease: Causes, consequences and interventions. *Nephrology (Carlton)*. 2016; 21(3): 170–177, doi: [10.1111/nep.12580](https://doi.org/10.1111/nep.12580), indexed in Pubmed: [26239363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26239363/).
 38. Zhang LS, Davies SS. Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: opportunities for new therapeutic interventions. *Genome Med*. 2016; 8(1): 46, doi: [10.1186/s13073-016-0296-x](https://doi.org/10.1186/s13073-016-0296-x), indexed in Pubmed: [27102537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27102537/).
 39. Ravindran AV, da Silva TL. Complementary and alternative therapies as add-on to pharmacotherapy for mood and anxiety disorders: a systematic review. *J Affect Disord*. 2013; 150(3): 707–719, doi: [10.1016/j.jad.2013.05.042](https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.042), indexed in Pubmed: [23769610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23769610/).
 40. Poesen R, Mutsaers HAM, Windey K, et al. The influence of dietary protein intake on mammalian tryptophan and phenolic metabolites. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0140820, doi: [10.1371/journal.pone.0140820](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140820), indexed in Pubmed: [26469515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26469515/).
 41. Di Iorio BR, Rocchetti MT, De Angelis M, et al. Nutritional therapy modulates intestinal microbiota and reduces serum levels of total and free indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease (medika study). *J Clin Med*. 2019; 8(9), doi: [10.3390/jcm8091424](https://doi.org/10.3390/jcm8091424), indexed in Pubmed: [31510015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31510015/).
 42. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ*

- Res. 2015; 116(3): 448–455, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.116.305360](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305360), indexed in Pubmed: [25599331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25599331/).
43. Hai X, Landeras V, Dobre MA, et al. Mechanism of prominent trimethylamine oxide (TMAO) accumulation in hemodialysis patients. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0143731, doi: [10.1371/journal.pone.0143731](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143731), indexed in Pubmed: [26650937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26650937/).
44. Bain MA, Faull R, Fornasini G, et al. Accumulation of trimethylamine and trimethylamine-N-oxide in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(5): 1300–1304, doi: [10.1093/ndt/gfk056](https://doi.org/10.1093/ndt/gfk056), indexed in Pubmed: [16401621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16401621/).
45. Qi J, You T, Li J, et al. Circulating trimethylamine N-oxide and the risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of 11 prospective cohort studies. *J Cell Mol Med*. 2018; 22(1): 185–194, doi: [10.1111/jcmm.13307](https://doi.org/10.1111/jcmm.13307), indexed in Pubmed: [28782886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28782886/).
46. Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017; 38(39): 2948–2956, doi: [10.1093/eurheartj/ehx342](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx342), indexed in Pubmed: [29020409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020409/).
47. Ma G, Pan B, Chen Y, et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion. *Biosci Rep*. 2017; 37(2), doi: [10.1042/BSR20160244](https://doi.org/10.1042/BSR20160244), indexed in Pubmed: [28153917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153917/).
48. Zhang X, Li Y, Yang P, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes vascular calcification through activation of NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) inflammasome and $\text{nf-}\kappa\text{b}$ (nuclear factor κB) signals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40(3): 751–765, doi: [10.1161/ATVBAHA.119.313414](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313414), indexed in Pubmed: [31941382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31941382/).
49. Neiryneck N, Glorieux G, Schepers E, et al. Review of protein-bound toxins, possibility for blood purification therapy. *Blood Purif*. 2013; 35(Suppl 1): 45–50, doi: [10.1159/000346223](https://doi.org/10.1159/000346223), indexed in Pubmed: [23466378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23466378/).
50. Lin CJ, Wu V, Wu PC, et al. Meta-Analysis of the associations of p-Cresyl sulfate (PCS) and indoxyl sulfate (IS) with cardiovascular events and all-cause mortality in patients with chronic renal failure. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0132589, doi: [10.1371/journal.pone.0132589](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132589), indexed in Pubmed: [26173073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26173073/).
51. Poveda J, Sanchez-Niño MD, Glorieux G, et al. p-Cresyl sulphate has pro-inflammatory and cytotoxic actions on human proximal tubular epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(1): 56–64, doi: [10.1093/ndt/gft367](https://doi.org/10.1093/ndt/gft367), indexed in Pubmed: [24166466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24166466/).
52. Han H, Zhu J, Zhu Z, et al. p-Cresyl sulfate aggravates cardiac dysfunction associated with chronic kidney disease by enhancing apoptosis of cardiomyocytes. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(6): e001852, doi: [10.1161/JAHA.115.001852](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.001852), indexed in Pubmed: [26066032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26066032/).
53. Koppe L, Pillon NJ, Vella RE, et al. p-Cresyl sulfate promotes insulin resistance associated with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24(1): 88–99, doi: [10.1681/ASN.2012050503](https://doi.org/10.1681/ASN.2012050503), indexed in Pubmed: [23274953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23274953/).
54. Tanaka S, Watanabe H, Nakano T, et al. Indoxyl sulfate contributes to adipose tissue inflammation through the activation of NADPH oxidase. *Toxins (Basel)*. 2020; 12(8), doi: [10.3390/toxins12080502](https://doi.org/10.3390/toxins12080502), indexed in Pubmed: [32764271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32764271/).
55. Plata C, Cruz C, Cervantes LG, et al. The gut microbiota and its relationship with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2019; 51(12): 2209–2226, doi: [10.1007/s11255-019-02291-2](https://doi.org/10.1007/s11255-019-02291-2), indexed in Pubmed: [31576489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31576489/).
56. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, et al. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-Cresyl sulfate: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(9): 1897–1907, doi: [10.1681/ASN.2013101062](https://doi.org/10.1681/ASN.2013101062), indexed in Pubmed: [24812165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24812165/).
57. Sun CY, Hsu HH, Wu MS. p-Cresol sulfate and indoxyl sulfate induce similar cellular inflammatory gene expressions in cultured proximal renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(1): 70–78, doi: [10.1093/ndt/gfs133](https://doi.org/10.1093/ndt/gfs133), indexed in Pubmed: [22610984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22610984/).
58. Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Esteras R, et al. Impact of altered intestinal microbiota on chronic kidney disease progression. *Toxins (Basel)*. 2018; 10(7): 300, doi: [10.3390/toxins10070300](https://doi.org/10.3390/toxins10070300), indexed in Pubmed: [30029499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30029499/).
59. Yang K, Du C, Wang X, et al. Indoxyl sulfate induces platelet hyperactivity and contributes to chronic kidney disease-associated thrombosis in mice. *Blood*. 2017; 129(19): 2667–2679, doi: [10.1182/blood-2016-10-744060](https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-744060), indexed in Pubmed: [28264799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28264799/).
60. Nangaku M, Mimura I, Yamaguchi J, et al. Role of uremic toxins in erythropoiesis-stimulating agent resistance in chronic kidney disease and dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2015; 25(2): 160–163, doi: [10.1053/j.jrn.2014.10.011](https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.10.011), indexed in Pubmed: [25556149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556149/).
61. Liu WC, Tomino Y, Lu KC. Impacts of indoxyl sulfate and p-Cresol sulfate on chronic kidney disease and mitigating effects of AST-120. *Toxins (Basel)*. 2018; 10(9): 367, doi: [10.3390/toxins10090367](https://doi.org/10.3390/toxins10090367), indexed in Pubmed: [30208594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30208594/).

Rola wywiadu w diagnostyce ostrego zespołu wieńcowego w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej — opis przypadku 61-letniej kobiety z niestabilną dławicą piersiową

Priority of proper history taking when diagnosing acute coronary syndrome in primary care — case study of 61-year-old female with unstable angina

Mateusz Marzec¹, Katarzyna Dziubek², Beata Wożakowska-Kapłon^{2, 3}

¹Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Szpitala Kieleckiego im. św. Aleksandra

²Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

³Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

STRESZCZENIE

Ostry zespół wieńcowy jest częstą przyczyną dolegliwości bólowych w klatce piersiowej u dorosłych. Autorzy prezentują przypadek pacjentki, która zgłosiła się do lekarza pierwszego kontaktu z dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej. Pomimo przemijającego charakteru objawów, prawidłowego spoczynkowego elektrokardiogramu, nieobecności dynamicznego wzrostu markerów martwicy mięśnia sercowego oraz braku odcinkowych zaburzeń kurczliwości w badaniu echokardiograficznym, na podstawie zebranego wywiadu, obejmującego w szczególności charakterystykę bólu dławicowego oraz obecność czynników ryzyka miażdżycy, pacjentkę skierowano na koronarografię, w której uwidoczniło się krytyczne zwężenie proksymalnego odcinka gałęzi przedniej zstępującej. Chorą zakwalifikowano do operacji pomostowania tętnic wieńcowych w trybie pilnym. Podkreśla się, że prawidłowo zebrany wywiad, z naciskiem na charakterystykę bólu w klatce piersiowej oraz obecność czynników

ryzyka miażdżycy, jest kluczowy w postawieniu właściwego rozpoznania ostrego zespołu wieńcowego już na poziomie Podstawowej Opieki Zdrowotnej, umożliwiając szybkie zastosowanie odpowiedniego leczenia w warunkach szpitalnych.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (1), 39–45

Słowa kluczowe: ostry zespół wieńcowy, choroba niedokrwienności serca, czynniki ryzyka

ABSTRACT

Acute coronary syndrome is one of the most common causes of chest pain in adults. We report a case of 61-year-old female, who presented to her primary care physician with chest pain. Despite temporary character of symptoms, normal standard 12-lead resting ECG, lack of rising serum levels of myocardial necrosis biomarkers and no regional wall motion abnormalities in transthoracic echocardiography, on the basis of proper history taking, including risk factors of coronary artery disease, coronary angiography was done, which showed high-grade narrowing of left anterior descending artery, resulting in prompt qualification for coronary artery bypass graft procedure. It should be stressed that proper history taking, which includes risk factors of coronary

Adres do korespondencji:

lek. Mateusz Marzec
Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Szpital Kielecki im. św. Aleksandra
ul. Kościuszki 25, 25–316 Kielce
tel. +48 41 341 78 66, faks +48 41 341 77 99
e-mail: marzec-mateusz@wp.pl

artery disease, is of utmost importance for correctly diagnosing acute coronary syndrome in primary care, which allows rapid initiation of treatment.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (1), 39–45

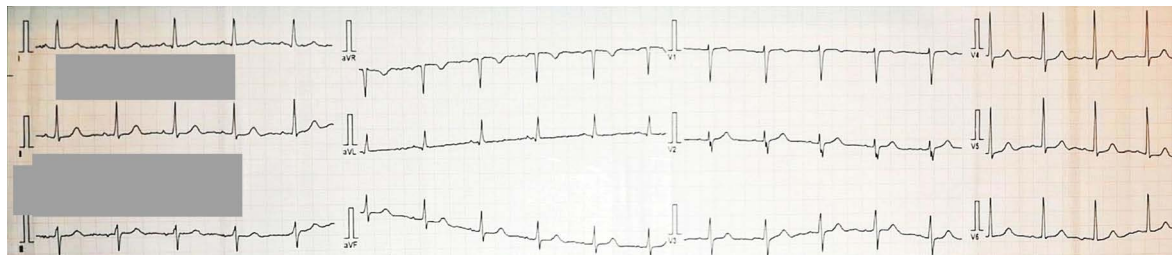
Key words: acute coronary syndrome, coronary artery disease, risk factors

OPIS PRZYPADKU

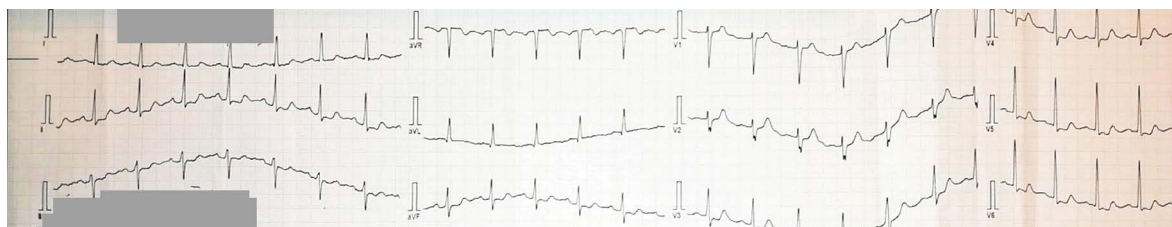
Pacjentka w wieku 61 lat zgłosiła się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) z powodu nawracającego od 7 dni bólu w klatce piersiowej, pojawiającego się przy niewielkim wysiłku i ustępującego w spoczynku (III klasa wg skali Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego [CCS, *Canadian Cardiovascular Society*]). Dolegliwości bólowe promieniowały do lewej kończyny górnej i towarzyszyło im uczucie duszności, natomiast nie zwiększały się przy głębokim wdechu ani przy zmianie pozycji ciała. Dotychczasowy wywiad chorobowy obejmował nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemię oraz niedoczynność tarczycy w przebiegu autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Chora przyjmowała leki hipotensyjne (perindopril 5 mg + indapamid 1,25 mg w preparacie złożonym), uzyskując prawi-

idłową kontrolę ciśnienia tętniczego, oraz L-tyroksynę w dawce 75 μg raz/dobę. Hipercholesterolemia nie była leczona farmakologicznie. Obciążenia rodzinne obejmowały przedwczesny zawał serca u ojca i siostry chorej (u obojga przed 55. rż.), w obu przypadkach z koniecznością pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*), oraz udar niedokrwienny u matki (przed 55. rż.). Pacjentka pracowała umysłowo w biurze, nie uprawiała regularnego wysiłku fizycznego. Nie paliła papierosów ani nie nadużywała alkoholu.

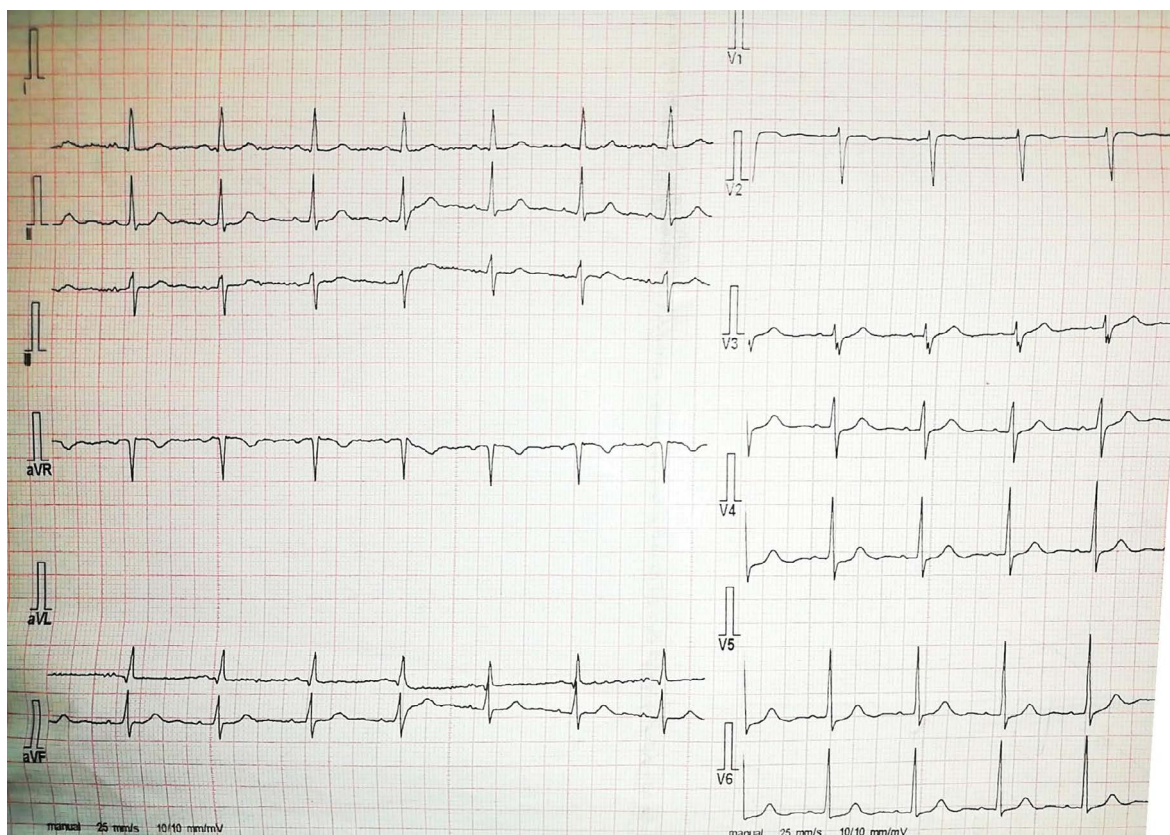
W POZ lekarz wykonał u chorej spoczynkowe, 12-odprowadzeniowe badanie elektrokardiograficzne (EKG) (ryc. 1), w którym nie stwierdzono zmian niedokrwiennych. Przy prawidłowym wyniku spoczynkowego badania EKG lekarz POZ polecił chorej trzykrotnie wejść i zejść z I piętra po schodach znajdujących się w przychodni, po czym ponownie zlecił wykonanie badania EKG (ryc. 2), w którym uwidoczniło istotne, wynoszące ponad 0,1 mV, płaskie obniżenie odcinka ST-T w odprowadzeniach znad ściany przedniej i dolnej. Ze względu na obecność zmian niedokrwiennych w zapisie EKG powysiłkowego przy towarzyszących bólach w klatce piersiowej lekarz pierwszego kontaktu wy-



Rycina 1. Spoczynkowe 12-odprowadzeniowe badanie elektrokardiograficzne (1 cm/mV, 25 mm/s) wykonane w przychodni ukazujące prawidłowy rytm zatokowy 72/min, ośmienną. Zwraca uwagę brak istotnych zmian odcinka ST-T



Rycina 2. Powysiłkowe, 12-odprowadzeniowe badanie elektrokardiograficzne (1 cm/mV, 25 mm/s), wykonane pacjentce po trzykrotnym wejściu i zejściu z I piętra po schodach przychodni, ukazujące prawidłowy rytm zatokowy 96/min, ośmienną. Zwracają uwagę 1,5-milimetrowe płaskie obniżenia odcinka ST w odprowadzeniach znad ściany przedniej (V3–V6) i dolnej (II, III, aVF)



Rycina 3. Spoczynkowe 12-odprowadzeniowe badanie elektrokardiograficzne (1 cm/mV, 25 mm/s) wykonane u pacjentki przy przyjęciu do kliniki ukazujące prawidłowy rytm zatokowy 65/min, osłóśrednią. Zwraca uwagę brak istotnych zmian odcinka ST-T

sunął podejrzenie ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST. Zlecił podanie 300 mg kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) i 600 mg kłopidogrelu oraz skierował pacjentkę w trybie pilnym do Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii transportem Ratownictwa Medycznego.

Przy przyjęciu do kliniki pacjentka była w stanie dobrym i nie zgłaszała dolegliwości. Parametry życiowe oraz antropometryczne pozostawały w normie: ciśnienie tętnicze (RR) wynosiło 140/80 mm Hg, częstość rytmu serca (HR, *heart rate*) — 80/min, ciepłota ciała — 36,5°C, częstość oddechów — 15/min, saturacja krwi tętniczej tlenem (SpO₂ na pulsoksymetrze) — 98%. Chora ważyła 60 kg, przy wzroście 160 cm, zatem wyliczony wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) (23,4 kg/m²) odpowiadał prawidłowej masie ciała. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchyleń.

W spoczynkowym, 12-odprowadzeniowym EKG przy przyjęciu nie stwierdzono nieprawidłowości (ryc. 3).

Tabela 1. Stężenie markerów martwicy mięśnia sercowego przy przyjęciu oraz po 3 h i po 6 h od przyjęcia

Marker	Przy przyjęciu	Po 3 h*	Po 6 h*
Troponina T [ng/l]	32,8	34,2 (+ 4%)	33,5 (− 2%)
CK-MB [j.m./l]	21	23 (+ 10%)	22 (− 4%)
CPK [j.m./l]	185	191 (+ 3%)	188 (− 1%)

*W nawiasach podano w procentach zmianę w stosunku do badania poprzedniego. Zwraca uwagę przekroczenie 99. percentyla górnej granicy normy przez wszystkie markery martwicy bez istotnej dynamiki wzrostu bądź spadku; CK-MB (*creatine kinase-myocardial bound*) — frakcja sercowa kinazy kreatynowej; CPK (*creatine phosphokinase*) — kinaza fosfokreatynowa

W trzykrotnym pomiarze stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego (w chwili przyjęcia, po 3 h od przyjęcia oraz po 6 h od przyjęcia) stwierdzono ich wzrost powyżej 99. percentyla górnej granicy normy, lecz bez dynamiki sugerującej ostre uszkodzenie mięśnia sercowego (tab. 1). W pozostałych badaniach biochemicznych stwierdzono hipercholesterolemię (stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej

gęstości [LDL, *low-density lipoprotein*] 214 mg/dl), natomiast wyniki pozostałych badań laboratoryjnych (w tym glikemia na czczo, stężenie hormonu tarczycy [TSH, *thyroid-stimulating hormone*], parametry nerkowe i wątrobowe, morfologia krwi obwodowej i parametry układu krzepnięcia) pozostawały w granicach normy.

W wykonanym u pacjentki spoczynkowym, przekłatkowym badaniu echokardiograficznym uwidocziono prawidłową wielkość jam serca i aorty oraz prawidłową czynność skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF, *left ventricle ejection fraction*] 63%), bez odcinkowych zaburzeń kurczliwości. Stwierdzono profil napływu do lewej komory o typie zaburzonej relaksacji (E/A 0,8), bez cech zwiększonego ciśnienia w lewym przedsionku, z niskim ryzykiem nadciśnienia płucnego. Ponadto uwidoczono śladową niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej oraz prawidłowe osierdzie.

Na podstawie wywiadu typowych dolegliwości stenokardialnych przy obecności istotnych czynników ryzyka choroby wieńcowej (nadciśnienie tętnicze, nieleczona hipercholesterolemia, silnie obciążony wywiad rodzinny), mimo prawidłowego zapisu spoczynkowego EKG, nieznacznie podwyższonego stężenia troponin sercowych i prawidłowego badania echokardiograficznego, u pacjentki rozpoznano ostry zespół wieńcowy (ACS, *acute coronary syndrome*) bez uniesienia odcinka ST pod postacią niestabilnej dławicy piersiowej. W leczeniu zastosowano ASA w dawce 75 mg raz/dobę, kłopidogrel w dawce 75 mg raz/dobę, pantoprazol w dawce 20 mg raz/dobę, atorwastatynę 80 mg raz/dobę, bisoprolol 2,5 mg raz/dobę, ponadto kontynuowano również leczenie perindoprilem w dawce 5 mg raz/dobę, indapamidem w dawce 1,25 mg raz/dobę i L-tyroksyną w dawce 75 µg raz/dobę. Ze względu na podaną przez lekarza pierwszego kontaktu nasycającą dawkę kłopidogrelu kontynuowano leczenie tym lekiem. Zważywszy na ACS pośredniego ryzyka, chorą zakwalifikowano do zabiegu koronarografii.

W wykonanej następnego dnia koronarografii uwidoczono 90-procentowe zwężenie gałęzi przedniej zstępującej (LAD, *left anterior descending*) lewej tętnicy wieńcowej w *ostium* i odcinku proksymalnym oraz 50-procentowe zwężenie w miejscu oddania pierwszej gałęzi diagonalnej. Nie uwidoczono istotnych zmian w pozostałych tętnicach

wieńcowych. Ze względu na krytyczne zwężenie LAD w odcinku proksymalnym chorą zakwalifikowano do CABG między lewą tętnicą piersiową wewnętrzną (LIMA, *left internal mammary artery*) a LAD w trybie pilnym i przekazano na leczenie do kliniki kardiochirurgii. Po zakończonej sukcesem operacji pacjentkę wypisano z kliniki kardiochirurgii, kierując chorą do Uzdrawiskowego Szpitala Rehabilitacyjnego w Busku-Zdroju w celu podjęcia rehabilitacji kardiologicznej.

DYSKUSJA

Ostry zespół wieńcowy jest częstą przyczyną dolegliwości bólowych w klatce piersiowej u osób dorosłych. Kluczowym elementem rozpoznania pozostaje wywiad zebrany od chorego, zaś badanie przedmiotowe, badanie EKG, badania obrazowe i badania laboratoryjne mają jedynie znaczenie pomocnicze [1–6].

Pacjent z ACS może się zgłosić zarówno na szpitalny oddział ratunkowy (SOR), jak i do poradni POZ. Dysponując jedynie zebraniem wywiadem, badaniem przedmiotowym (które zazwyczaj w ACS jest prawidłowe bądź niespecyficzne [3, 4]) i możliwością wykonania 12-odprowadzeniowego EKG, lekarz POZ musi określić prawdopodobieństwo obecności ACS u danego chorego. Pojawia się pytanie, na co należy zwrócić uwagę, by prawidłowo podjąć decyzję.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego/Amerykańskiego Kolegium Kardiologii (AHA/ACC, *American College of Cardiology/American Heart Association*), oceniając prawdopodobieństwo obecności ACS u pacjenta z bólem w klatce piersiowej, można rozważyć zastosowanie zwalidowanych skal i algorytmów, które, choć nie wykazano ich wyższości nad samym osądem klinicznym, niewątpliwie mogą ułatwić lekarzowi podjęcie właściwej decyzji [1]. Do takich narzędzi należą między innymi skala HEART, skala HEARTS₃, algorytm *Vancouver*, skala Sanchisa i algorytm Hessa [1, 7–11]. W powyższych skalach i za pomocą powyższych algorytmów, na podstawie takich klinicznych i laboratoryjnych danych, jak charakter bólu (w tym odtwarzalność przy palpacji), wiek, płeć, czynniki ryzyka choroby wieńcowej, wywiad choroby wieńcowej, przezskórna interwencja wieńcowa (PCI, *percutaneous coronary intervention*) w przeszłości, insulinoterapia, stosowanie nitratów, badanie EKG przy przyjęciu, seryjne zapisy EKG

Tabela 2. Zestawienie skal i algorytmów wykorzystywanych do oceny prawdopodobieństwa ostrego zespołu wieńcowego (ACS, *acute coronary syndrome*) u pacjenta pod kątem danych, które należy znać, aby je zastosować (na podstawie [7–11])

Cechy/skala	Skala HEART	Skala HEARTS ₃	Algorytm Vancouver	Algorytm Hessa	Skala Sanchisa
Wiek	+	+	+	+	+
Płeć	–	+	–	–	–
Wywiad IHD	+	+	+	+	–
Czynniki ryzyka IHD	+	+	–	–	–
Stan po PCI	–	–	–	–	+
Cukrzyca w trakcie insulinoterapii	–	–	–	–	+
Stosowanie nitratów	–	–	+	–	–
Charakter bólu	+	+	+	+	+
Liczba epizodów bólu	–	–	–	–	+
Odtwarzalność bólu przy palpacji	–	–	+	–	–
EKG (jeden zapis)	+	+	+	+	+
Seryjne badanie EKG	–	+	–	–	+
Stężenie Tn przy przyjęciu	+	+	+	+	+
Seryjne oznaczenia Tn	–	+	+	+	+

EKG — elektrokardiografia; IHD (*ischemic heart disease*) — choroba niedokrwienna serca; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszłokrotna interwencja wieńcowa; Tn (*troponin*) — troponina

oraz stężenie troponin przy przyjęciu i po 2–3 h od przyjęcia, można ocenić ryzyko (procentowe) ACS u pacjenta, ryzyko ACS w najbliższych 30 dniach, ryzyko zgonu lub możliwość bezpiecznego wypisania pacjenta do domu (jakościowo). Porównawcze zestawienie tych narzędzi przedstawiono w tabeli 2. Problem z zastosowaniem powyższych skal i algorytmów w warunkach POZ leży w braku możliwości szybkiego oznaczenia biomarkerów martwicy. Niemniej, jeśli obecne u danego pacjenta „nielaboratoryjne” parametry przemawiają za koniecznością dalszej diagnostyki, to upoważnia to do podejrzenia ACS, skierowania chorego na oddział kardiologii lub SOR oraz rozważenia podania leków przeciwplatekcyjnych i/lub przeciwkrzepliwych.

Interesującą strategię oceny pacjentów z bólem w klatce piersiowej zgłaszających się do POZ przedstawiono w publikacji Ebella [12] poświęconej diagnostyce ACS w gabinecie lekarza pierwszego kontaktu. Autor wspomnianej pracy proponuje wzięcie pod uwagę następujących parametrów: wiek i płeć chorego, obecność stwierdzonej choroby wieńcowej lub naczyń mózgowych, odtwarzalność bólu przy palpacji, nasilenie się bólu przy wysiłku, oraz opinię pacjenta, czy uznaje on swoje dolegliwości za kardiogenne. W zależności od liczby parametrów uznanych za dodatnie pacjent jest kwalifikowany do grupy ni-

skiego, umiarkowanego bądź wysokiego ryzyka ACS. Kwalifikacja do grupy niskiego ryzyka upoważnia do wypisania pacjenta do domu, zaś stwierdzenie wysokiego ryzyka ACS obliguje do podania leków przeciwplatekcyjnych i/lub przeciwkrzepliwych oraz natychmiastowego skierowania chorego do szpitala. Z kolei kwalifikacja pacjenta do grupy pośredniego ryzyka jest wskazaniem do wykonania badania EKG, a następnie (zależnie od obecności cech niedokrwienia mięśnia sercowego) skierowania chorego do szpitala, oznaczenia stężeń troponin lub zalecenia dalszej diagnostyki kardiologicznej ambulatoryjnie [12].

Analizując przedstawiony wyżej przypadek 61-letniej pacjentki zgłaszającej się z bólem w klatce piersiowej do POZ, można *post hoc* stwierdzić, że mimo prawidłowego zapisu spoczynkowego EKG i braku możliwości oznaczenia troponin sercowych chora kwalifikowałaby się do grupy wysokiego ryzyka ACS, gdyby zastosować w tym przypadku skalę HEART lub HEARTS₃ (≥ 5 pkt., co odpowiada ≥ 4-proc. prawdopodobieństwu ACS i ≥ 16-proc. prawdopodobieństwu wystąpienia ACS w ciągu 30 dni). Stosując algorytm *Vancouver*, chorej nie wypisano by do domu, zaś stosując algorytm Ebella, uznano by, że u pacjentki należy wykonać badanie EKG (co uczyniono), a następnie skierować do szpitala w celu oznaczenia stężeń troponin.

Należy ostrożnie odnieść się do oryginalnej, autorskiej formy testu wysiłkowego, jaki zastosował lekarz POZ, nakazując chorej trzykrotne wejście i zejście po schodach z I piętra budynku. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami test wysiłkowy jest wskazany jako diagnostyka w kierunku ACS u chorych z prawidłowym zapisem spoczynkowego EKG i ujemnym wynikiem oznaczenia troponin sercowych [1, 2]. Bez możliwości oznaczenia biomarkerów martwicy mięśnia sercowego nie jest możliwe wykluczenie świeżego zawału serca, który jest przeciwwskazaniem do próby wysiłkowej [1, 2–4, 13]. Ponadto test wysiłkowy wykonuje się według wystandaryzowanego protokołu, wobec czego pojawia się pytanie, co zrobiłby lekarz POZ, gdyby jego autorski „test wysiłkowy” dał wynik negatywny lub gdyby w jego trakcie doszło do nagłego zatrzymania krążenia.

Jednocześnie udokumentowanie niedokrwienia w powysiłkowym badaniu EKG wobec prawidłowego obrazu serca w przekłatkowym badaniu echokardiograficznym i przy ujemnym wyniku biomarkerów martwicy mięśnia sercowego było istotnym, dodatkowym czynnikiem, który miał wpływ na decyzję o kwalifikacji chorej do koronarografii. W sytuacji braku tej dodatkowej, ponadstandardowej informacji chora mogłaby zostać zakwalifikowana najpierw do formalnej próby obciążeniowej, na przykład z zastosowaniem dobutaminy, lub elektrokardiograficznego testu wysiłkowego. Choć wykonywanie obrazowej próby obciążeniowej z dobutaminą jest zalecanym postępowaniem już w warunkach oddziału ratunkowego [1, 2, 14], to dostępność tej metody diagnostycznej na polskich SOR-ach pozostaje niewielka. Oznaczałoby to, że u rozważanej pacjentki rozpoznanie i leczenie ACS zostałyby zastosowane z opóźnieniem.

Na koniec należy zwrócić uwagę na rozpoznanie u chorej niestabilnej dławicy piersiowej (zamiast zawału serca bez uniesienia odcinka ST), mimo stężenia troponin sercowych przekraczającego 99. percentyl górnej granicy normy. Choć podwyższone stężenie troponin świadczy o uszkodzeniu mięśnia sercowego, to — zgodnie z obecnie obowiązującą IV uniwersalną definicją zawału serca — do rozpoznania zawału serca wymagane jest udokumentowanie ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego, tj. dynamicznego wzrostu lub spadku stężenia biomarkerów martwicy [15].

PODSUMOWANIE

Podsumowując, rozpoznanie ACS przy braku obiektywnych wykładników niedokrwienia w badaniach pomocniczych może sprawiać trudności. Zastosowanie zwalidowanych skal do oceny prawdopodobieństwa obecności ACS może być pomocne, jednakże nie wykazano ich wyższości nad osądem klinicznym. Należy podkreślić kluczową rolę wywiadu w diagnostyce ACS — obecności typowego bólu dławicowego oraz współistnienia czynników ryzyka choroby wieńcowej, zwłaszcza w przypadkach, gdy wyniki badań dodatkowych są prawidłowe. Jest to szczególnie ważne nie tylko w warunkach POZ, gdzie nie ma możliwości oznaczenia biomarkerów martwicy mięśnia sercowego, ale też w warunkach oddziału ratunkowego, gdzie zazwyczaj brakuje możliwości wykonania próby obciążeniowej. Co istotne, prawidłowe rozpoznanie ACS na wczesnym etapie umożliwia natychmiastowe zastosowanie odpowiedniego leczenia, co bezpośrednio przekłada się na rokowanie pacjentów.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Amsterdam EA, Wenger N, Brindis R, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2014; 130(25), doi: [10.1161/cir.000000000000134](https://doi.org/10.1161/cir.000000000000134).
2. Ebell MH, Ebell MH. Evaluation of chest pain in primary care patients. *Am Fam Physician*. 2011; 83(5): 603–605, indexed in Pubmed: [21391528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21391528/).
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwalego uniesienia odcinka ST w 2015 roku. *Kardiol Pol*. 2015; 73(12): 1207–1294.
4. Pruszczyk P, Hryniewiecki T, Pruszczyk P, Hryniewiecki T. *Wielka Interna — Kardiologia z elementami angiologii*. Medical Tribune Polska, Warszawa 2018: 538–549.
5. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2019: 169–172.
6. Kharabsheh SM, Al-Sugair A, Al-Buraiki J, et al. Overview of exercise stress testing. *Ann Saudi Med*. 2006; 26(1): 1–6, doi: [10.5144/0256-4947.2006.1](https://doi.org/10.5144/0256-4947.2006.1), indexed in Pubmed: [16521867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16521867/).
7. Brady W, de Souza K, Brady W, et al. The HEART score: a guide to its application in the emergency department. *Turk J Emerg Med*. 2018; 18(2): 47–51, doi: [10.1016/j.tjem.2018.04.004](https://doi.org/10.1016/j.tjem.2018.04.004), indexed in Pubmed: [29922729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29922729/).
8. Fesmire FM, Martin EJ, Cao Yu, et al. Improving risk stratification in patients with chest pain: the Erlanger HEARTS3 score. *Am J Emerg Med*. 2012; 30(9): 1829–1837, doi: [10.1016/j.ajem.2012.03.017](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.03.017), indexed in Pubmed: [22626816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22626816/).

9. Innocenti F, Lazzeretti D, Conti A, et al. Stress echocardiography in the ED: diagnostic performance in high-risk subgroups. *Am J Emerg Med.* 2013; 31(9): 1309–1314, doi: [10.1016/j.ajem.2013.05.006](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.05.006), indexed in Pubmed: 23827088.
10. Trzeciak P, Gašior M. Ostre zespolo wieńcowe — postępy 2018. *Med Prakt.* 2019; 5: 34–41.
11. Nikolaou NI, Arntz HR, Bellou A, et al. Initial management of acute coronary syndromes section Collaborator. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 8. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation.* 2015; 95: 264–277, doi: [10.1016/j.resuscitation.2015.07.030](https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.030), indexed in Pubmed: 26477416.
12. Cullen L, Greenslade JH, Than M, et al. The new Vancouver Chest Pain Rule using troponin as the only biomarker: an external validation study. *Am J Emerg Med.* 2014; 32(2): 129–134, doi: [10.1016/j.ajem.2013.10.021](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.10.021), indexed in Pubmed: 24238485.
13. Hess EP, Brison RJ, Perry JJ, et al. Development of a clinical prediction rule for 30-day cardiac events in emergency department patients with chest pain and possible acute coronary syndrome. *Ann Emerg Med.* 2012; 59(2): 115–125, doi: [10.1016/j.annemerg-med.2011.07.026](https://doi.org/10.1016/j.annemerg-med.2011.07.026), indexed in Pubmed: 21885156.
14. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, et al. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation, and normal troponin concentrations: a comparison with the TIMI risk score. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(3): 443–449, doi: [10.1016/j.jacc.2005.04.037](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.037), indexed in Pubmed: 16053956.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(18): 2231–2264, doi: [10.1016/j.jacc.2018.08.1038](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038), indexed in Pubmed: 30153967.

VI Warszawskie Dni Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Lipidowych 2021

2 października 2021 roku

Konferencja hybrydowa

Warszawa

Przewodniczący:

prof. dr hab. n. med. Aleksander Prejbisz

Szczegółowe informacje oraz rejestracja:

www.dninadciśnienia.viamedica.pl



21-0146.001.011

ORGANIZATOR



PATRONAT



Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)

Repetytorium z Kardiologii i Hipertensjologii 2021

VIRTUAL MEETING



◆ **WIOSENNE**

Online,
7 marca 2021 roku

◆ **LETNIE**

Online,
13 czerwca 2021 roku

◆ **JESIENNE**

Warszawa,
2 października 2021 roku

Więcej informacji i rejestracja na stronie internetowej:

www.kardio.viamedica.pl



ORGANIZATOR



Virtual Meeting jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).

Forum Medycyny Rodzinnej — Konferencja Czasopisma **Forum Medycyny Rodzinnej**

2–3 lipca 2021 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Janusz Siebert

VIRTUAL MEETING



Szczegółowe informacje oraz bezpłatna rejestracja:

www.medycynarodzinna.viamedica.pl

Virtual Meeting jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).

PATRONAT



ORGANIZATOR

VM
VIA MEDICA



20-0857.001.017