



## ORIGINAL PAPERS

Valvular heart disease and different CBPP  
Wady zastawkowe serca i różne CPBB

Martyna Zaleska et al.

page 77

Matrix Gla protein in patients  
with myocardial infarction  
Białko macierzy Gla u pacjentów  
z zawałem serca

Ewa Konduracka et al.

page 84

## REVIEW PAPERS

The importance of early diagnosis  
and treatment of OSA in patients  
with cardiovascular diseases  
Waga wczesnego rozpoznania  
i leczenia OSA u pacjentów  
obciążonych kardiologicznie

Karol Osłowski et al.

page 91

Role of loop diuretics in the treatment  
of acute heart failure  
Miejsce diuretyków pętlowych  
w leczeniu ostrej niewydolności serca

Oliwia Brycht, Jarosław Drożdż

page 104

Oral anticoagulation in patients with AF  
at high risk of thromboembolism  
Leczenie przeciwkrzepliwe  
u chorych z AF i wysokim ryzykiem  
zakrzepowo-zatorowym

Bernadetta Bielecka et al.

page 112

## CASE REPORTS

Abdominal aorta screening in routine  
echocardiography  
Badanie przesiewowe aorty brzusznej  
w rutynowej echokardiografii

Emilia Sawicka et al.

page 126

Severe CTEPH after splenectomy  
Ciężkie CTEPH po splenektomii

Maja Klimkiewicz et al.

page 130

Arrhythmic manifestation of non-compaction  
cardiomyopathy of both ventricles  
Arytmiczna manifestacja kardiomiopatii  
z niescalenia obu komór

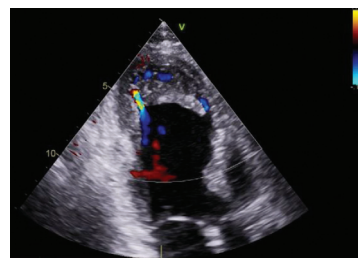
Paulina Dubiel et al.

page 134

A young patient with many comorbidities  
Młody pacjent obciążony wieloma chorobami

Klaudia Mickiewicz et al.

page 142



Myocardial infarction complicated  
by left ventricle thrombus  
Skrzeplina w koniuszku lewej komory  
wikłająca zawał serca

Dominika Kukla et al.

page 148

# 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](http://www.medycynarodzinna.viamedica.pl)

PATRONAT



ORGANIZATOR

**VM**  
VIA MEDICA

*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).



20-0857.001.017

**REDAKTOR NACZELNA/Editor-in-Chief**  
Beata Wożakowska-Kapłon (Kielce)

**SEKRETARZ REDAKCJI/Secretary**  
Iwona Gorczyca (Kielce)

**DZIAŁ „KARDIOLOGIA W OBRAZACH”/  
/Section “Images in Cardiology”**  
Jarosław D. Kasprzak (Łódź)

**DZIAŁ „NIEWYDOLNOŚĆ SERCA”/Section “Heart Failure”**  
Małgorzata Lelonek (Łódź)

**DZIAŁ „KARDIOCHIRURGIA”/Section “Cardiac Surgery”**  
Ireneusz Haponiuk (Gdańsk)

**DZIAŁ „ELEKTROTĘRAPIA”/Section “Electrotherapy”**  
Jacek Gajek (Wrocław)

**DZIAŁ „DIAGNOSTYKA KARDIOLOGICZNA”/  
/Section “Cardiology Investigations”**  
Andrzej Cacko (Warszawa)

**DZIAŁ „KARDIOLOGIA I PRAWO”/  
/Section “Cardiology and law”**  
Kamila Koćanda (Kielce)

**REDAKTOR PROWADZĄCA/Managing Editor**  
Joanna Gajkowska (Gdańsk)

**RADA REDAKCYJNA/Editorial Board**

Dániel Aradi (Budapeszt, Węgry)  
Iwona Cygankiewicz (Łódź, Polska)  
Krzysztof J. Filipiak (Warszawa, Polska)  
Stefano De Servi (Pavia, Włochy)  
Sergio Dubner (Buenos Aires, Argentyna)  
Mariusz Gąsior (Zabrze, Polska)  
Zbigniew Gąsior (Katowice, Polska)  
Piotr Hoffman (Warszawa, Polska)  
Claudio Hadid (Buenos Aires, Argentyna)  
Violeta Iric-Cupic (Kragujevac, Serbia i Czarnogóra)  
Young-Hoon Jeong (Jinju, Korea Południowa)  
Jarosław Kaźmierczak (Szczecin, Polska)  
Ewa Lewicka (Gdańsk, Polska)  
Gregory Lip (Birmingham, Zjednoczone Królestwo)  
Grzegorz Opolski (Warszawa, Polska)  
Siniša Pavlović (Belgrad, Serbia i Czarnogóra)  
Lech Poloński (Zabrze, Polska)  
Piotr Pruszczyk (Warszawa, Polska)  
Jolanta Siller-Matula (Wiedeń, Austria)  
Ilke Sipahi (Cleveland, Stany Zjednoczone)  
Jerzy K. Wranicz (Łódź, Polska)  
Giuseppe Specchia (Pavia, Włochy)  
Waldemar Wysokiński (Rochester, Stany Zjednoczone)  
Wojciech Zaręba (Rochester, Stany Zjednoczone)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami redakcji.

„Folia Cardiologica” jest oficjalnym pismem Sekcji Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego: Chorób Serca u Kobiet, Echokardiografii, Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny, Kardiologii Dziecięcej, Kardiologii Eksperymentalnej, Interwencji Sercowo-Naczyniowych, Niewydolności Serca, Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku, Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Resuscytacji, Rytmu Serca, Wad Zastawkowych Serca, Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej

**Folia Cardiologica**, ISSN 2353–7752 (pod wcześniejszym tytułem *Folia Cardiologica Excerpta*, ISSN 1896–2475) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez wydawnictwo VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, tel. 58 320 94 94, faks 58 320 94 60, [www.journals.viamedica.pl/fofia\\_cardiologica](http://www.journals.viamedica.pl/fofia_cardiologica)

**Adres Redakcji:** I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, ul. Grunwaldzka 45 25–736 Kielce, tel. 41 36 71 510, faks 41 36 71 396

Czasopismo (pod wcześniejszym tytułem *Folia Cardiologica Excerpta*) jest indeksowane w bazach Crossref, DOAJ (*Directory of Open Access Journals*), Google Scholar, Index Copernicus (89,96 pkt.), Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (2021 r., 40 pkt.), Polskiej Bibliografii Lekarskiej, ROAD i Ulrich's Periodicals Directory.

**Reklamy:** Należy się kontaktować z wydawnictwem VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

**Dział Reklam:** ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, tel. 58 320 94 94, e-mail: [dsku1@viamedica.pl](mailto:dsku1@viamedica.pl)  
**Za treść reklam redakcja nie ponosi odpowiedzialności.**

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 – w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, 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 na drodze karnej.

Nota prawna: [http://journals.viamedica.pl/fofia\\_cardiologica/about/legalNote](http://journals.viamedica.pl/fofia_cardiologica/about/legalNote)

**Zasady edycji i informacje dla autorów:** wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej: [www.journals.viamedica.pl/fofia\\_cardiologica](http://www.journals.viamedica.pl/fofia_cardiologica)



BEZPŁATNE UCZESTNICTWO

PATRONAT

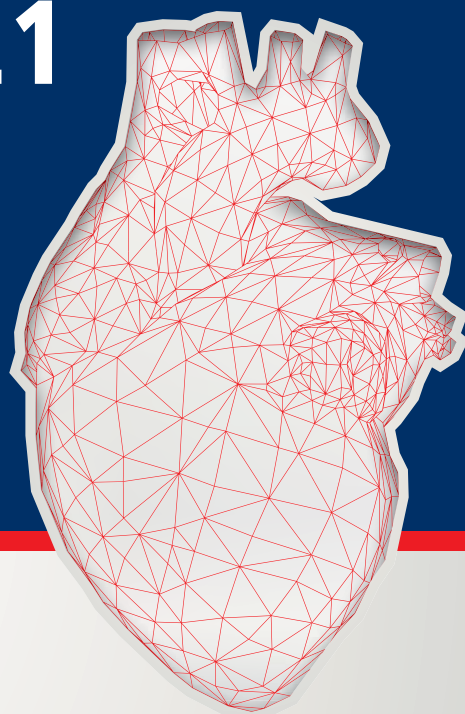


# IX Forum Chorób Sercowo-Naczyniowych z Lipidologią 2021

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](http://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.).



## Table of Contents/Spis treści

### ORIGINAL PAPERS/PRACE ORYGINALNE

- Valvular heart disease and different circadian blood pressure profiles**  
Wady zastawkowe serca i różne profile dobowe ciśnienia tętniczego  
*Martyna Zaleska, Olga Możejńska, Agnieszka Segiet, Jan Gierattowski, Monika Petelcyc, Michał Zamojski, Dariusz A. Kosior* 77
- Undercarboxylated matrix Gla protein in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and chronic coronary syndromes**  
Niedokarboksylowane białko macierzy Gla u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST oraz przewlekłymi zespołami wieńcowymi  
*Ewa Konduracka, Marcin Pawłowski, Danuta Fedak, Grzegorz Gajos, Aleksander Siniarski, Paweł Rostoff, Marta Węgrzynowska, Jadwiga Nessler* 84

### REWIEW PAPERS/PRACE POGLĄDOWE

- The importance of early diagnosis and treatment of obstructive sleep apnoea in patients with cardiovascular diseases**  
*Karol Osłowski, Wojciech Kukwa, Daniel Śliż* 91
- Waga wczesnego rozpoznania i leczenia obturacyjnego bezdechu podczas snu w grupie pacjentów obciążonych kardiologicznie**  
*Karol Osłowski, Wojciech Kukwa, Daniel Śliż* 97
- Role of loop diuretics in the treatment of acute heart failure**  
Miejsce diuretyków pętlowych w leczeniu ostrej niewydolności serca  
*Oliwia Brycht, Jarosław Drożdż* 104
- Why do not all patients with atrial fibrillation at high risk of thromboembolism receive oral anticoagulation?**  
*Bernadetta Bielecka, Iwona Gorczyca, Beata Wożakowska-Kapłon* 112
- Dlaczego nie wszyscy chorzy z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego z migotaniem przedsionków są leczeni przeciwkrzepliwie?**  
*Bernadetta Bielecka, Iwona Gorczyca, Beata Wożakowska-Kapłon* 119

**Abdominal mask of acute coronary syndrome or ...?**

**The expediency of including abdominal aorta screening in routine echocardiography**

Maska brzuszna ostrego zespołu wieńcowego czy ... ?

Celowość włączenia badania przesiewowego aorty brzusznej do rutynowego protokołu badania echokardiograficznego

*Emilia Sawicka, Katarzyna Wilk-Śledziwska, Małgorzata Knapp, Tomasz Lewczuk, Bożena Sobkowicz, Anna Lisowska* 126

**Severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a patient after splenectomy for hereditary spherocytosis: the need for long-term surveillance and closer cooperation between haematologists and cardiologists**

Ciężkie przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne po splenektomii z powodu sferocytozy wrodzonej — potrzeba długoterminowego nadzoru i ścisłej współpracy hematologów i kardiologów

*Maja Klimkiewicz, Grzegorz Sławiński, Anna Farań, Alicja Dąbrowska-Kugaćka, Grzegorz Romanowicz, Marcin Kurzyńna, Ewa Lewicka* 130

**Arrhythmic manifestation of non-compaction cardiomyopathy of both ventricles**

*Paulina Dubiel, Grzegorz Jan Kamiński, Andrzej Curzytek* 134

**Arytmiczna manifestacja kardiomiopatii z niescalenia obu komór**

*Paulina Dubiel, Grzegorz Jan Kamiński, Andrzej Curzytek* 138

**A young patient burdened with many diseases with a very high cardiovascular risk; a therapeutic challenge not only for the doctor**

*Klaudia Mickiewicz, Mateusz Puchalski, Emilia Sawicka, Anna Lisowska* 142

**Młody pacjent obciążony wieloma chorobami i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym — wyzwanie terapeutyczne nie tylko dla lekarza**

*Klaudia Mickiewicz, Mateusz Puchalski, Emilia Sawicka, Anna Lisowska* 145

**Myocardial infarction complicated by left ventricle thrombus: vitamin K antagonists as first-line treatment?**

*Dominika Kukła, Kamil Woźnica, Bernadetta Bielecka, Agnieszka Major, Iwona Gorczyca, Beata Wożakowska-Kapłon* 148

**Skrzeplina w koniuszku lewej komory wikłająca zawał serca — antagoniści witaminy K jako leczenie z wyboru?**

*Dominika Kukła, Kamil Woźnica, Bernadetta Bielecka, Agnieszka Major, Iwona Gorczyca, Beata Wożakowska-Kapłon* 151

## Od Redaktora



Szanowni Państwo,

Drodzy Czytelnicy,

zapraszam do zapoznania się z zawartością drugiego tegorocznego numeru czasopisma *Folia Cardiologica*. Zachęcam do lektury prac oryginalnych. Pierwsza z nich – „Valvular heart disease and different circadian blood pressure profiles” autorstwa dr Martyny Zalewskiej i wsp. z Zakładu Fizjologii Stosowanej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN – dotyczy oceny dobowego profilu ciśnienia tętniczego u chorych z zastawkowymi wadami serca. Retrospektywna analiza pomiarów 24-godzinnych ciśnienia tętniczego w 103-osobowej grupie chorych nie wykazała istotnych zależności między rodzajem, ciężkością wady a profilem dobowym ciśnienia tętniczego, chociaż pewnych zależności w poszczególnych rodzajach wad można się doszukiwać. Z kolei w artykule „Undercarboxylated matrix Gla protein in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and chronic coronary syndromes” autorstwa prof. Ewy Kondurackiej i wsp., z Kliniki Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, opisano stężenia niedokarboksylowanego białka macierzy w surowicy u 155

pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevated myocardial infarction*) i u 75 osób z przewlekłymi zespołami wieńcowymi jako grupą kontrolną. Stężenia niedokarboksylowanego białka macierzy były istotnie wyższe u pacjentów ze STEMI niż w grupie kontrolnej, co może sugerować udział tego białka w ostrych stanach zapalnych.

Wśród prac poglądowych znajdziecie Państwo między innymi artykuły „The importance of early recognition and treatment of obstructive sleep apnoea in patients with cardiovascular disease” (dostępny również w niniejszym numerze w wersji polskiej: „Waga wczesnego rozpoznania i leczenia obturacyjnego bezdechu podczas snu w grupie pacjentów obciążonych kardiologicznie”) oraz „Role of loop diuretics in the treatment of acute heart failure”; tematy niezwykle istotne w codziennej pracy kardiologa. Zachęcam również do lektury, tak cenionych przez Czytelników, prac kazuistycznych z renomowanych polskich ośrodków kardiologicznych.

Życząc miłej lektury, serdecznie wiosennie pozdrawiam

Redaktor Naczelna

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



# Repetitorium 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](http://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).

# Valvular heart disease and different circadian blood pressure profiles

## Wady zastawkowe serca i różne profile dobowe ciśnienia tętniczego

Martyna Zaleska<sup>1</sup>, Olga Możeńska<sup>1</sup>, Agnieszka Segiet<sup>1</sup>, Jan Gierałtowski<sup>2</sup>,  
Monika Petelczyc<sup>2</sup>, Michał Zamojski<sup>1</sup>, Dariusz A. Kosior<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology and Hypertension, Central Research Hospital, the Ministry of the Interior and Administration, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Faculty of Physics, Warsaw University of Technology, Warsaw, Poland

<sup>3</sup>Department of Applied Physiology, Mossakowski Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

### Abstract

**Introduction.** Valvular heart diseases (VHD) increase the risk of cardiovascular morbidity and mortality. Little is known about the correlation between circadian blood pressure profile (CBPP) and VHD. The study aimed to clarify the association between CBPP and VHD prevalence.

**Material and methods.** 103 consecutive patients (male: 50.5%), who underwent 24-hour ambulatory blood pressure measurement (ABPM) and Holter electrocardiography simultaneously were analysed. Patients were divided into 3 groups: dipping was defined as 10–20% (28.2%), non-dipping as < 10% (50.5%) fall in nocturnal blood pressure (BP) and reverse-dipping as higher nocturnal than diurnal BP (21.4%). VHD was assessed by transthoracic echocardiography and described as mild, moderate or severe regurgitation or stenosis accordingly. Further, the severity of VHD, nocturnal fall pattern and ABPM features in all groups were compared.

**Results.** The authors found no statistically significant association between severity of VHD and dipping status. The presented study showed some correlations between VHD severity and different ABPM parameters.

**Conclusions.** Though severity of VHD did not influence dipping status obtained by ABPM, there were associations between VHD and ABPM outcomes. Further studies are needed.

Key words: circadian rhythm, hypertension, valvular heart disease

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 77–83

### Introduction

Hypertension is a growing problem, and currently, there are over 1 billion hypertensive individuals worldwide [1, 2]. In 1978 Millar-Craig et al. [3] described circadian variation of

blood pressure (BP) using continuous intra-arterial monitoring. Nowadays ambulatory blood pressure measurement (ABPM) is a non-invasive method to obtain circadian blood pressure profile (CBPP) [4].

Address for correspondence: Prof. Dariusz A. Kosior MD, PhD, Zakład Fizjologii Stosowanej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, ul. Pawińskiego 5, 02–106 Warszawa, Poland, e-mail: dkosior@imdik.pan.pl

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

Studies prove that non-dipping pattern in hypertensive individuals might be associated with increased cardiovascular risk [5–7]. The lower or lack of fall in nocturnal BP values could also cause target organ damage. Literature brings evidence that the non-dipping pressure profile is connected with left ventricle hypertrophy (LVH), cardiac functional alteration, renal damage, carotid artery abnormalities and cerebrovascular diseases [8–15]. Valvular heart disease (VHD) may be not as common as coronary artery disease (CAD) or heart failure but remains significant since it frequently requires interventions [16, 17]. The study aimed to assess if there are associations between VHD prevalence as well as the occurrence and either CBPP or ABPM parameters.

## Materials and methods

### Study population

This was a retrospective study analyzing data of 103 patients hospitalized in the Department of Cardiology and Hypertension in Central Research Hospital of the Ministry of Interior and Administration in Warsaw between January 2012 and December 2013. All consecutive patients, who simultaneously underwent ABPM and 24-hours Holter electrocardiography (ECG-Holter), were included in further analysis. According to nocturnal fall pattern, patients were divided into three groups. Dipping was defined as a 10–20% fall in nocturnal systolic BP (SBP), non-dipping as less than 10%, and reverse-dipping as higher average SBP during the night than during the day [6, 18]. Collected data were analyzed retrospectively and Local Ethics Committee gave consent to conduct the trial.

### Measurements

In the study, Treacker NIBP2 SpaceLabs Healthcare and ABP 90217-7Q SpaceLabs Healthcare devices were used to obtain ABPM and Lifecard CF Reynolds Medical device to assess ECG-Holter. Measurements of BP were performed every 10 minutes during awake hours and every 30 minutes at night. Additionally, all patients had transthoracic echocardiography (TTE) using Phillips IE-33 and EPIQ Ultrasound machines and rest-ECG performed. In TTE VHD severity was described as none (0), mild (+), moderate (++) or severe (+++).

### Statistics

Statistical analysis was performed on R version 3.1.2 [19]. Continuous variables are presented as several observations and mean with standard deviation; categorical variables are reported as frequencies and percentages. The distribution of continuous variables was first analysed with the Shapiro-Wilk test of normality and then according to the results ANOVA test or Kruskal-Wallis test were used. Categorical variables were

compared using Fisher's exact test. The significance level was set at 0.05.

## Results

One hundred three consecutive patients (male: 50.5%) with mean age 63.9 ( $\pm$  17.7) years simultaneously underwent ABPM and ECG-Holter were included in further analysis. According to ABPM outcomes, 29 (28%) patients were dippers, 52 (50%) were non-dippers and 22 (21%) were reverse-dippers respectively. The reverse dipper group was the oldest, with mean age 74.9  $\pm$  10.9 years, and differences in age between groups were statistically significant ( $p < 0.001$ ). Study population characteristic is presented in Table 1. There were significant differences between groups in the occurrence of diagnosis of chronic kidney disease (CKD) and peripheral artery disease (PAD), with the higher prevalence of those diseases in non-dipper and the highest in the reverse-dipper group. Mean systolic and diastolic pressure, both diurnal and nocturnal, which differed statistically significantly between subgroups in our study population, is presented also in Table 1.

Echocardiography parameters assessed in our study population are given in Table 2. From those results only left atrium diameter (LAD) differed significantly regarding CBPP (40.2  $\pm$  4.8 mm; 43.8  $\pm$  6.2 mm; 41.8  $\pm$  5.2 mm;  $p = 0.026$ ; dippers, non-dippers, reverse-dippers, respectively). We found no statistically significant difference between neither prevalence nor occurrence of VHD regarding CBPP in our study population. Parameters are given in Table 2 and Table 3.

List of drugs administered in this study population is given in Table 4. Both:  $\beta$ - and  $\alpha$ -adrenolytics were more commonly used in non-dipper and reverse-dipper than in dipper population ( $\alpha$ -adrenolytics: 0%; 13.04%; 30%;  $p = 0.009$ ;  $\beta$ -adrenolytics: 57.69%; 69.57%; 95%;  $p = 0.011$ ; dippers, non-dippers, reverse dippers, respectively). There were no statistically significant differences in drugs doses (Table 5).

This study showed that severity of aortic stenosis (AS) correlated positively with maximal nocturnal systolic blood pressure (SBP) ( $p = 0.208$ ;  $p = 0.038$ ) and that severity of aortic regurgitation (AR) correlated negatively with diastolic blood pressure (DBP) during the nighttime ( $p = -0.214$ ;  $p = 0.033$ ). Additionally it was found that severity of AR was connected with lower maximal heart rate (HR) at night ( $p = -0.197$ ;  $p = 0.050$ ), while AS correlated with lower maximal HR during awake hours ( $p = -0.202$ ;  $p = 0.044$ ). Tricuspid stenosis correlated negatively with both awake ( $p = -0.199$ ;  $p = 0.047$ ) and nightly DBP ( $p = -0.207$ ;  $p = 0.039$ ) and with maximal DBP during awake hours ( $p = -0.198$ ;  $p = 0.048$ ). During awake hours both minimal SBP ( $p = -0.197$ ;  $p = 0.050$ ) and maximal DBP ( $p = -0.236$ ;  $p = 0.018$ ) correlated negatively with pulmonary regurgitation.



**Table 1.** Population characteristics

Variable	Dipper	Non-dipper	Reverse dipper	p*
Age [years]	55.24 ± 17.83	63.98 ± 17.46	74.91 ± 10.86	p < 0.001
Gender [M/F]	16/13	30/22	6/16	p = 0.052
SBP day [mm Hg]	129.72 ± 11.30	127.48 ± 13.81	125.77 ± 15.32	p = 0.575
SBP night [mm Hg]	111.55 ± 9.16	121.58 ± 13.73	133.00 ± 18.04	p < 0.001
SBP fall	13.93 ± 2.83	4.63 ± 2.91	-5.61 ± 3.71	p < 0.001
DBP day [mm Hg]	74.41 ± 8.19	71.23 ± 8.67	67.45 ± 6.53	p = 0.009
DBP night [mm Hg]	61.34 ± 6.67	65.29 ± 7.87	67.86 ± 8.05	p = 0.009
DBP fall	17.46 ± 3.93	8.21 ± 5.32	-0.53 ± 5.35	p < 0.001
HF	8 (27.59%)	17 (32.69%)	11 (52.38%)	p = 0.188
HFrEF	0 (0.00%)	1 (1.92%)	0 (0.00%)	p > 0.999
HFpEF	6 (20.69%)	15 (28.85%)	10 (47.62%)	p = 0.126
CKD	1 (3.70%)	9 (17.65%)	6 (30.00%)	p = 0.045
PAD	1 (4.00%)	3 (5.88%)	5 (26.32%)	p = 0.031
DCM	0 (0.00%)	2 (3.85%)	2 (10.00%)	p = 0.175
CAD	6 (20.69%)	8 (15.38%)	7 (35.00%)	p = 0.178
Post MI	2 (7.14%)	2 (3.85%)	3 (15.79%)	p = 0.212
Post CABG	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (5.26%)	p = 0.192
OSAS	7 (25.00%)	13 (25.00%)	2 (9.09%)	p = 0.302
DM	4 (14.29%)	7 (13.73%)	2 (10.00%)	p > 0.999
Hyperlipidemia	14 (50.00%)	30 (57.69%)	13 (61.90%)	p = 0.720
COPD	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (5.00%)	p = 0.213
AF	3 (10.34%)	15 (29.41%)	8 (36.36%)	p = 0.055
NT-proBNP [pg/mL]	332.40 ± 359.33	1490.38 ± 2507.92	1414.30 ± 2919.21	p = 0.650
CK [µg/L]	109.56 ± 38.57	92.66 ± 49.09	119.62 ± 65.23	p = 0.103
CK-MB [µg/L]	16.56 ± 5.09	18.75 ± 9.88	24.82 ± 16.82	p = 0.030

\*p – overall p-value for 3-group comparison of means (ANOVA test) or distributions (Kruskal-Wallis test) for continuous variables and percentages ( $\chi^2$  test) for categorical variables; M – male; F – female; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; HF – heart failure; HFrEF – HF with reduced ejection fraction; HFpEF – HF with preserved ejection fraction; CKD – chronic kidney disease; PAD – peripheral artery disease; DCM – dilated cardiomyopathy; CAD – coronary artery disease; post MI – post myocardial infarction; post CABG – post coronary artery bypass grafting; OSAS – obstructive sleep apnea syndrome; DM – diabetes mellitus; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; AF – atrial fibrillation; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; CK – creatine kinase; CK-MB – creatine kinase myocardial bound

## Discussion

The heart is one of the organs damaged by hypertension. Some authors described LVH and higher left ventricle mass index (LVMI) in non-dipper patients group compared to dippers [8, 20–22]. Those data are inconclusive because others failed to prove those outcomes [23–25]. It may be due to different methods used in those studies, i.e. Cuspidi et al. [8], who proved statistically significant differences in LVH prevalence and higher LVMI in never-treated non-dippers with a reproducible non-dipper pattern of hypertension comparing to those with reproducible dipper pattern of hypertension, used multiple ABPM measurements to divide patients into groups, while others used only 1 measurement. Cuspidi et al. [9] described that fact as the reason for different outcomes in comparison with

other studies. This fact may be relevant, but other authors reported high reproducibility of ABPM outcomes regarding CBPP in their study population (hemodialysis patients) after 6 and 12 months [20]. Ferrara et al. [26] reported that differences in echocardiography outcomes may be significant in dippers comparing to non-dippers only in recently discovered hypertension and showed similar changes in both groups in long-standing hypertension. Additionally, Sokmen et al. [27] found that there was no statistically significant difference between dippers and non-dippers hypertensive patients, who had adequate BP control regarding LVH, LVMI. We also assessed the presence of LVH and in our population, we found that non-dippers had higher both posterior wall end-diastolic diameter (PWDd) and interventricular septal end-diastolic dimension (IVSd). Additionally, it was found that there was an inverse tendency

**Table 2.** Echocardiography parameters

Variable	Dipper	Non-dipper	Reverse dipper	p*
EF [%]	62.39 ± 4.69	61.35 ± 7.23	59.86 ± 6.23	p = 0.127
LVDd [mm]	50.31 ± 4.43	50.18 ± 5.88	50.10 ± 5.94	p = 0.700
RVDd [mm]	31.50 ± 4.53	32.73 ± 4.86	31.45 ± 6.11	p = 0.475
LAD [mm]	40.21 ± 4.80	43.75 ± 6.15	41.76 ± 5.22	<b>p = 0.026</b>
IVSd [mm]	10.59 ± 1.21	10.94 ± 1.77	10.11 ± 3.00	p = 0.676
PWDd [mm]	10.34 ± 1.34	10.76 ± 1.73	10.14 ± 1.53	p = 0.260
TAPSE [mm]	22.00 ± 4.24	23.00 ± 5.89	21.83 ± 2.99	p = 0.901
IVC [mm]	16.00 ± 4.58	20.50 ± 5.45	15.46 ± 7.98	p = 0.663
<b>VHD</b>				
AR	7 (25.00%)	18 (35.29%)	6 (28.57%)	p = 0.632
AS	0 (0.00%)	2 (3.92%)	0 (0.00%)	p = 0.717
MR	20 (68.97%)	36 (70.59%)	18 (85.71%)	p = 0.370
MS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	NA
TR	10 (35.71%)	28 (54.90%)	12 (57.14%)	p = 0.236
TS	0 (0.00%)	2 (3.92%)	0 (0.00%)	p = 0.712
PR	0 (0.00%)	1 (1.96%)	1 (4.76%)	p = 0.454
PS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	NA

\*p – overall p-value for 3-group comparison of means (ANOVA test) or distributions (Kruskal-Wallis test) for continuous variables and percentages ( $\chi^2$  test) for categorical variables; EF – ejection fraction; LVDd – left ventricle end diastolic dimension; RVDd – right ventricle end diastolic dimension; LAD – left atrium diameter; IVSd – intraventricular septum end-diastolic diameter; PWDd – posterior wall end-diastolic diameter; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; IVC – inferior vena cava; VHD – valvular heart disease; AR – aortic regurgitation; AS – aortic stenosis; MR – mitral regurgitation; MS – mitral stenosis; TR – tricuspid regurgitation; TS – tricuspid stenosis; PR – pulmonary regurgitation; PS – pulmonary stenosis

**Table 3.** Valvular heart disease severity

Variable	Severity	Dipper	Non-dipper	Reverse dipper	p*
AR	0	21 (75.00%)	33 (64.71%)	15 (71.43%)	p = 0.869
	1	7 (25.00%)	17 (33.33%)	6 (28.57%)	
	2	0 (0.00%)	1 (1.96%)	0 (0.00%)	
AS	0	28 (100.00%)	49 (96.08%)	21 (100.00%)	p > 0.999
	1	0 (0.00%)	1 (1.96%)	0 (0.00%)	
	3	0 (0.00%)	1 (1.96%)	0 (0.00%)	
MR	0	9 (31.03%)	15 (29.41%)	3 (14.29%)	p = 0.422
	1	19 (65.52%)	28 (54.9%)	15 (71.43%)	
	2	1 (3.45%)	7 (13.73%)	2 (9.52%)	
	3	0 (0.00%)	1 (1.96%)	1 (4.76%)	
TS	0	28 (100.00%)	49 (96.08%)	21 (100.00%)	p = 0.712
	1	0 (0.00%)	2 (3.92%)	0 (0.00%)	
TR	0	18 (64.29%)	23 (45.10%)	9 (42.86%)	p = 0.280
	1	10 (35.71%)	23 (45.10%)	10 (47.62%)	
	2	0 (0.00%)	5 (9.80%)	2 (9.52%)	
PR	0	28 (100.00%)	50 (98.04%)	20 (95.24%)	p = 0.454
	1	0 (0.00%)	1 (1.96%)	1 (4.76%)	

\*p – overall p-value for 3-group comparison of percentages ( $\chi^2$  test) for categorical variables; AR – aortic regurgitation; AS – aortic stenosis; MR – mitral regurgitation; TR – tricuspid regurgitation; TS – tricuspid stenosis; PR – pulmonary regurgitation

**Table 4.** Drugs administered in the study population

Variable	Dipper	Non-dipper	Reverse dipper	p*
Beta-adrenolytics	15 (57.69%)	32 (69.57%)	19 (95.00%)	<b>p = 0.011</b>
Alpha-adrenolytics	0 (0.00%)	6 (13.04%)	6 (30.00%)	<b>p = 0.009</b>
Ca-antagonists	9 (34.62%)	26 (56.52%)	9 (45.00%)	p = 0.196
ACEI	16 (61.54%)	22 (47.83%)	13 (65.00%)	p = 0.388
ARB	3 (11.54%)	14 (30.43%)	6 (30.00%)	p = 0.164
Amiodarone	0 (0.00%)	1 (2.17%)	0 (0.00%)	p > 0.999
Digoxine	0 (0.00%)	2 (4.35%)	0 (0.00%)	p = 0.714
Aldosterone antagonists	0 (0.00%)	7 (15.22%)	1 (5.00%)	p = 0.073
Furosemide	0 (0.00%)	8 (17.39%)	2 (10.00%)	p = 0.057
Torsemide	1 (3.85%)	2 (4.35%)	7 (35.00%)	<b>p = 0.002</b>
Kaldyum	0 (0.00%)	6 (13.04%)	0 (0.00%)	<b>p = 0.047</b>
Kalipoz	4 (15.38%)	19 (41.3%)	12 (60.00%)	<b>p = 0.006</b>
Hydrochlorotiazide	1 (3.85%)	8 (17.02%)	0 (0.00%)	p = 0.065
Indapamide	5 (19.23%)	9 (19.57%)	3 (15.00%)	p = 0.941
ASA	7 (26.92%)	12 (26.09%)	8 (40.00%)	p = 0.524
VKA	3 (11.54%)	10 (21.74%)	3 (15.00%)	p = 0.593
LMWH	0 (0.00%)	1 (2.17%)	1 (5.00%)	p = 0.467
Statin	18 (69.23%)	30 (65.22%)	15 (75.00%)	p = 0.732

\*p – overall p value for 3-group comparison of percentages ( $\chi^2$  test) for categorical variables; Ca – calcium; ACEI – angiotensin converting-enzyme inhibitor; ARB – angiotensin II receptor blocker; ASA – acetylsalicylic acid; VKA – vitamin K antagonist; LMWH – low-molecular-weight heparin

**Table 5.** Drugs doses in the study population

Variable	Doses	Dipper	Non-dipper	Reverse dipper	p*
Beta-adrenolytics	0	11 (44.00%)	14 (31.11%)	1 (5.26%)	p = 0.082
	1	9 (36.00%)	22 (48.89%)	12 (63.16%)	
	2	5 (20.00%)	7 (15.56%)	5 (26.32%)	
	3	0 (0.00%)	2 (4.44%)	1 (5.26%)	
ACEI	0	10 (38.46%)	24 (52.17%)	7 (35.00%)	p = 0.073
	1	0 (0.00%)	5 (10.87%)	3 (15.00%)	
	2	6 (23.08%)	2 (4.35%)	4 (20.00%)	
	3	10 (38.46%)	15 (32.61%)	6 (30.00%)	
ARB	0	23 (88.46%)	32 (71.11%)	14 (70.00%)	p = 0.612
	1	1 (3.85%)	2 (4.44%)	1 (5.00%)	
	2	2 (7.69%)	7 (15.56%)	3 (15.00%)	
	3	0 (0.00%)	4 (8.89%)	2 (10.00%)	

\*p – overall p-value for 3-group comparison of percentages ( $\chi^2$  test) for categorical variables 1 – small doses; 2 – medium doses; 3 – high doses; ACEI – angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB – angiotensin II receptor blocker

in a reverse-dipper group, what was in contraposition to Wang et al. [28] results. Although, in all those parameters a statistical significance was not reached, what might be due to the relatively smaller study population than in cited studies. Additionally, in another original article recently submitted for publication, factors determining CBPP and nightly fall of SBP were analysed. It was found that older

patients diagnosed with peripheral artery disease or dilated cardiomyopathy and who used  $\alpha$ -adrenolytics had lower fall in nocturnal SBP. Also, patients who had lower haemoglobin concentration, higher CK-MB values or lower maximal heart rate had lower fall in nocturnal SBP. The authors assessed a higher prevalence of altered CBPP in patients who used  $\beta$ - or  $\alpha$ -adrenolytics or torsemide.



Though according to these results none of TTE parameters (including LVH) determined CBPP and nightly fall of SBP. Looking further into the analysis of TTE measurements, in the context of CBPP larger LAD, was already described by others in the non-dipper group [9]. These results proved those outcomes regarding differences between dippers and non-dippers. Surprisingly it was found that this tendency was not continued in the reverse-dipper group, although no studies to compare these outcomes with were found. Regarding the detailed analysis of VHD in the context of CBPP, only one study in which authors assessed VHD (in that particular study only aortic valve disease was considered) influence on CBPP was found. Authors found that aortic valve disease was connected with altered CBPP. The outcomes of the presented study did not prove that fact. It may be due to the smaller population in the cited Jensen et al. study (13 patients with either aortic regurgitation or aortic stenosis) [29].

Above-mentioned Jensen's study may also be considered as one of the reasons why there was a correlation between AS severity and higher maximal SBP at night. They found that there was higher activity of the renin-angiotensin system in patients with aortic valve disease [29]. Others described higher sympathetic nervous system activity in patients diagnosed with AS [30]. Further studies are needed

because the outcomes of this study regarding other correlations were not proved by other studies.

As already mentioned, the limitation of this study may be the fact that the authors used only one ABPM outcome to define and divide the study population. Additionally, relatively large reverse dipper population may be considered both, limitation and strength of this study. It could be a limitation because there are not enough data regarding reverse dipper population in literature, so the authors had little opportunity to compare their results. It may be considered a strength because it gives information about the population, which has not been precisely described so far.

## Conclusion

To conclude, the influence of neither occurrence nor severity of VHD on CBPP in the study population was found. Some interesting associations between ABPM parameters and severity of VHD were found though. Further studies are needed, but these outcomes may have implications on the care of patients with hypertension.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Streszczenie

**Wstęp.** Wady zastawkowe serca (VHD) zwiększają ryzyko zachorowań i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Niewiele wiadomo na temat zależności między profilem dobowym ciśnienia tętniczego (CBPP) a VHD. Celem tej pracy było wyjaśnienie związku między CBPP a VHD.

**Materiał i metody.** Do badania włączono 103 kolejnych pacjentów (mężczyźni 50,5%), u których równocześnie wykonano całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM) i 24-godzinny zapis elektrokardiograficzny metodą Holtera. Podzielono ich na trzy grupy: *dippers* – zdefiniowanych jako osoby z ciśnieniem tętniczym (BP) w nocy o 10–20% niższym niż w ciągu dnia (28,2%), *non-dippers* – osoby ze spadkiem BP w nocy mniejszym niż 10% (50,5%), *reverse-dippers* – osoby z wyższymi wartościami BP w nocy niż w ciągu dnia (21,4%). Metodą echokardiografii przezklatkowej oceniano VHD jako małą, umiarkowaną lub ciężką. Następnie porównywano ciężkość VHD, CBPP i dane z ABPM we wszystkich grupach.

**Wyniki.** Nie znaleziono istotnej statystycznie zależności między ciężkością VHD a CBPP. Zaobserwowano korelację między ciężkością VHD a niektórymi parametrami ocenianymi w trakcie ABPM.

**Wnioski.** Choć ciężkość VHD nie wpływała na CBPP, to istnieją zależności między wynikami VHD i ABPM. Konieczne są dalsze badania.

Słowa kluczowe: rytm okołodobowy, nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe serca


Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 77–83

## References

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365(9455): 217–223, doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1, indexed in Pubmed: 15652604.
- Guilbert JJ. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)*. 2003; 16(2): 230, doi: 10.1080/1357628031000116808, indexed in Pubmed: 14741909.
- Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet*. 1978; 1(8068): 795–797, doi: 10.1016/s0140-6736(78)92998-7, indexed in Pubmed: 85815.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Council on High Blood Pressure Research Professional and Public Education Subcommittee, American Heart Association. Recommendations for blood pressure measurement in humans: an AHA scientific statement from the Council on High Blood Pressure Research Professional and Public Education Subcommittee. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005; 7(2): 102–109, indexed in Pubmed: 15722655.
- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Original articles prognostic value of combined echocardiography and ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients at low or medium cardiovascular risk. *Ital Heart J*. 2001; 2(4): 287–293, indexed in Pubmed: 11374498.
- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24(6): 793–801, indexed in Pubmed: 7995639.
- Zweiker R, Eber B, Schumacher M, et al. „Non-dipping” related to cardiovascular events in essential hypertensive patients. *Acta Med Austriaca*. 1994; 21(3): 86–89, indexed in Pubmed: 7701925.
- Cuspidi C, Meani S, Salerno M, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens*. 2004; 22(2): 273–280, doi: 10.1097/00004872-200402000-00010.
- Cuspidi C, Michev I, Meani S, et al. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2003; 17(4): 245–251, doi: 10.1038/sj.jhh.1001546, indexed in Pubmed: 12692569.
- Ijiri H, Kohno I, Yin D, et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension. *Jpn Circ J*. 2000; 64(7): 499–504, indexed in Pubmed: 10929777.
- Nyström F, Malmqvist K, Lind L, et al. Nurse-recorded clinic and ambulatory blood pressures correlate equally well with left ventricular mass and carotid intima-media thickness. *J Intern Med*. 2005; 257(6): 514–522, doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01489.x, indexed in Pubmed: 15910555.
- Passino C, Magagna A, Conforti F, et al. Ventricular repolarization is prolonged in nondipper hypertensive patients: role of left ventricular hypertrophy and autonomic dysfunction. *J Hypertens*. 2003; 21(2): 445–451, doi: 10.1097/01.hjh.0000052435.12292.fd, indexed in Pubmed: 12569277.
- Tsioufis C, Antoniadis D, Stefanadis C, et al. Relationships between new risk factors and circadian blood pressure variation in untreated subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2002; 15(7 Pt 1): 600–604, doi: 10.1016/s0895-7061(02)02954-0, indexed in Pubmed: 12118906.
- Tsvigoulis G, Vemmos KN, Zakopoulos N, et al. Association of blunted nocturnal blood pressure dip with intracerebral hemorrhage. *Blood Press Monit*. 2005; 10(4): 189–195, indexed in Pubmed: 16077264.
- Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006; 47(2): 149–154, doi: 10.1161/01.HYP.0000198541.12640.0f, indexed in Pubmed: 16380533.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006; 368(9540): 1005–1011, doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8, indexed in Pubmed: 16980116.
- Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003; 24(13): 1231–1243, doi: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x, indexed in Pubmed: 12831818.
- Staessen J, Bieniaszewski L, O'Brien E, et al. Nocturnal Blood Pressure Fall on Ambulatory Monitoring in a Large International Database. *Hypertension*. 1997; 29(1): 30–39, doi: 10.1161/01.hyp.29.1.30.
- Team RC. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna 2012: 2014.
- Rahman M, Griffin V, Heyka R, et al. Diurnal variation of blood pressure; reproducibility and association with left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Blood Press Monit*. 2005; 10(1): 25–32, indexed in Pubmed: 15687871.
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990; 81(2): 528–536, doi: 10.1161/01.cir.81.2.528, indexed in Pubmed: 2137047.
- Balci B, Yilmaz O, Yesildag O. The influence of ambulatory blood pressure profile on left ventricular geometry. *Echocardiography*. 2004; 21(1): 7–10, indexed in Pubmed: 14717714.
- Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, et al. Impact of nocturnal fall in blood pressure on early cardiovascular changes in essential hypertension. *J Hypertens*. 1999; 17(9): 1339–1344, indexed in Pubmed: 10489113.
- Grandi AM, Broggi R, Jessula A, et al. Relation of extent of nocturnal blood pressure decrease to cardiovascular remodeling in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Cardiol*. 2002; 89(10): 1193–1196, doi: 10.1016/s0002-9149(02)02303-2, indexed in Pubmed: 12008174.
- Cuspidi C, Michev I, Meani S, et al. Non-dipper treated hypertensive patients do not have increased cardiac structural alterations. *Cardiovasc Ultrasound*. 2003; 1: 1, indexed in Pubmed: 12709263.
- Ferrara AL, Pasanisi F, Crivaro M, et al. Cardiovascular abnormalities in never-treated hypertensives according to nondipper status. *Am J Hypertens*. 1998; 11(11 Pt 1): 1352–1357, doi: 10.1016/s0895-7061(98)00164-2, indexed in Pubmed: 9832179.
- Sokmen G, Sokmen A, Aksu E, et al. The influence of ambulatory blood pressure profile on global and regional functions of the left and the right ventricles in orderly treated hypertensive patients. *Echocardiography*. 2008; 25(5): 465–472, doi: 10.1111/j.1540-8175.2008.00632.x, indexed in Pubmed: 18279401.
- Wang C, Zhang J, Liu X, et al. Reversed dipper blood-pressure pattern is closely related to severe renal and cardiovascular damage in patients with chronic kidney disease. *PLoS One*. 2013; 8(2): e55419, doi: 10.1371/journal.pone.0055419, indexed in Pubmed: 23393577.
- Jensen LW, Bagger JP, Pedersen EB. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure and vasoactive hormones in valvular aortic disease. *Blood Press*. 1996; 5(5): 292–299, indexed in Pubmed: 8879602.
- Dumonteil N, Vaccaro A, Despas F, et al. Transcatheter aortic valve implantation reduces sympathetic activity and normalizes arterial spontaneous baroreflex in patients with aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013; 6(11): 1195–1202, doi: 10.1016/j.jcin.2013.06.012, indexed in Pubmed: 24139928.

# Undercarboxylated matrix Gla protein in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and chronic coronary syndromes

Niedokarboksylowane białko macierzy Gla u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST oraz przewlekłymi zespołami wieńcowymi

Ewa Konduracka<sup>1,2</sup>, Marcin Pawłowski<sup>1</sup>, Danuta Fedak<sup>3</sup>, Grzegorz Gajos<sup>1,2</sup>, Aleksander Siniarski<sup>1,2</sup> , Paweł Rostoff<sup>1,2</sup>, Marta Węgrzynowska<sup>1,2</sup>, Jadwiga Nessler<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Coronary Disease and Heart Failure, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

<sup>2</sup>John Paul II Hospital, Kraków, Poland

<sup>3</sup>Department of Clinical Biochemistry, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

## Abstract

**Introduction.** Matrix Gla proteins (MGPs) are usually considered as natural inhibitors of soft tissue calcification in chronic inflammatory disorders. However, MGP levels in acute inflammation related to myocardial ischemia have been poorly investigated.

This study aimed to compare the serum concentrations of uncarboxylated MGPs (ucMGPs) between patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) vs. with chronic coronary syndromes (CCS) and to investigate the association between ucMGP concentration and an increased risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in STEMI patients.

**Material and methods.** 155 consecutive patients were enrolled (mean  $\pm$  standard deviation age,  $64 \pm 13$  years), including 80 patients with a first STEMI and 75 ones with CCS as controls. Blood samples were obtained within the first 24 h from hospital admission to evaluate ucMGP levels. Combination of MACE [all-cause mortality, heart failure (HF) within the first 30 days after myocardial infarction] was evaluated.

**Results.** ucMGP levels were higher in patients with STEMI than in controls ( $2929 \pm 96.5$  ng/mL vs.  $67.3 \pm 32.3$  ng/mL;  $p < 0.0001$ ). A significant positive correlation between ucMGP and high-sensitivity C-reactive protein, troponin levels was found.

Multivariate analysis showed that ucMGP was an independent associate of STEMI [odds ratio (OR) 1.39; confidence interval (CI): 0.78–2.14,  $p = 0.01$ ]. Although ucMGP did not predict the combined MACE, however it was an independent associate of HF occurrence 30 days after STEMI (OR, 1.20; 95% CI: 1.07–1.30,  $p = 0.04$ ).

**Conclusion.** Elevated ucMGP levels in patients with STEMI indicate that some MGPs may be involved in disorders related not only to chronic but also acute inflammatory states.

Key words: undercarboxylated matrix Gla protein, myocardial infarction, chronic coronary syndrome

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 84–90

Address for correspondence: Ewa Konduracka MD, PhD, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Szpital Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, Poland, phone: +48 12 614 22 18, e-mail: ekonduracka@interia.eu

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

## Introduction

Matrix Gla proteins (MGPs) are extrahepatic vitamin K-dependent proteins produced not only by chondrocytes and fibroblasts but also by vascular smooth muscle cells in the arterial media and other tissues such as some cancer cells [1–3]. The biological function of MGPs remains the subject of research, the proteins are usually perceived as natural inhibitors of the arterial wall and soft tissue calcification [1–3]. They protect tissues against calcification by binding newly formed hydroxyapatite crystals (and thereby preventing their accumulation in tissues) as well as by stimulation of vascular macrophages to promote phagocytosis and apoptosis of the MGP-hydroxyapatite complexes [2–6]. MGPs also inhibit the binding of bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) to its receptor, which impairs protein function. Expression of BMP-2 in endothelial foam cells of atherosclerotic plaques leads to chondrogenesis and osteogenesis, and thus to vascular calcification [5].

For biological activation, MGPs have to undergo carboxylation of the Gla residues, followed by phosphorylation of the serine residues. Both carboxylation and phosphorylation depend on vitamin K<sub>2</sub> (especially menaquinone 7). Only the active form of MGP is both phosphorylated and carboxylated, while uncarboxylated MGP (ucMGP) and carboxylated but not phosphorylated MGP, as well as phosphorylated but uncarboxylated MGP, are partially active forms. Finally, uncarboxylated and dephosphorylated MGP is a fully inactive form [3].

The biological role of different forms of MGPs as markers of cardiovascular disease remains controversial. Serum ucMGP concentrations were reported to correlate with arterial calcification in patients with hypertension [3]. Low plasma ucMGP levels were independently associated with mortality and cardiovascular complications in patients with coronary artery disease [4]. High plasma levels of carboxylated but not phosphorylated MGP were independently associated with mortality in patients with chronic cardiovascular disorders [1, 6, 7].

Although previous studies have confirmed a positive association between elevated circulating serum levels of MGPs in cardiovascular disorders related to chronic inflammation, there are limited data on MGP levels in inflammatory states related to acute ischemia. Therefore, the present study aimed to evaluate serum ucMGP levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) compare to those with chronic coronary syndromes (CCS) and also to investigate the association between serum ucMGP concentration and an increased risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in STEMI patients.

## Material and methods

### Study population

We enrolled 155 consecutive patients, including patients with the diagnosis of a first STEMI (N = 80) and patients with CCS (N = 75) who served as controls. All participants were hospitalized at the Department of Coronary Disease and Heart Failure at Jagiellonian University Medical College in Kraków, Poland. After coronary angiography, all participants were referred for percutaneous coronary intervention (PCI). The inclusion criteria were as follows: diagnosis of a first STEMI or CCS (both groups referred for PCI), glomerular filtration rate (GFR) of 60 mL/min or higher and left ventricular ejection fraction (LVEF) of 50% or higher on echocardiography at hospital admission. Patients with a GFR of less than 60 mL/min, myocardial infarction at previously, LVEF lower than 50% on admission, severe valvular calcification, current treatment with vitamin K antagonists, disorders of calcium and phosphorus metabolism, autoimmune disorders, acute infection on admission, and current malignancies were excluded.

The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Risk Score (STEMI) was used for estimation of 30-day mortality in patients with STEMI [8]. After hospital discharge patients with STEMI underwent 30 days follow-up. During this time, participants were contacted by phone and 30 days after infarction the patients were assessed at the outpatients' department.

**The primary endpoint** was the occurrence of a difference in ucMGP concentration between STEMI patients when compared to CCS. **Secondary endpoints** were the relationship between levels of ucMGP in STEMI and a combination of MACE including all-cause mortality and heart failure (HF) within the first 30 days after MI.

### Laboratory measurements

Serum concentrations of ucMGP were measured with a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay, double antibody kit (MyBioSource, Inc., San Diego, California, United States), with a detection range of 0.156 to 10 ng/mL, a sensitivity of 0.094 ng/mL, and intra- and interassay coefficients of variation of less than 8% and 10%, respectively. Blood samples were obtained within 24 hours from hospital admission, after the PCI procedure.

Other laboratory examinations included complete blood count, renal function tests, lipids profile, and the measurement of high-sensitive C-reactive protein (hsCRP) levels were measured in patients with STEMI.

Complete echocardiography was performed using the VIVID S-6 ECHO unit (GE Medical System), equipped with a multifrequency harmonic transducer (2.5–4 MHz) before hospital discharge and at the end of follow-up. The systolic

function of the left ventricle was estimated with LVEF using the Simpson method. The average values of three consecutive measurements were recorded.

### Important definitions

STEMI was defined by electrocardiographic ST-segment elevation in patients with chest discomfort/pain or equivalent) with positive biomarkers of necrosis [troponin T or/and creatine kinase myocardial band (CK-MB)]. Hypertension was defined as arterial blood pressure equal to or more than 140/90 mm Hg or drugs treatment for hypertension. CCS was defined as typical angina induced by exertion or emotional stress with positive results of treadmill exercise stress or stress echocardiography, perfusion scintigraphy. Hyperlipidaemia was defined as low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol  $\geq 1,7$  mmol/L or/and elevation triglycerides  $\geq 1,7$  mmol/L or treatment with hypolipemic therapy/diet. Diabetes mellitus was diagnosed in line with applicable guidelines [9].

The study protocol complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of Jagiellonian University (KBET; 122.6120.323.2014). Each study participant provided written informed consent before enrolment.

### Statistical analysis

All continuous variables were expressed as mean [standard deviation (SD)], and categorical variables were expressed as percentages. The Mann-Whitney test was used to compare normally and non-normally distributed continuous variables. The analysis of variance or the Kruskal-Wallis test was applied as appropriate. The  $\chi^2$  test was used to evaluate the differences in categorical variables between study groups. All statistical tests were 2-sided. The relationships between continuous variables were assessed by the Spearman rank correlation. A multiple regression analysis was used for identifying associates of STEMI and with MACE as a dependent variable. Statistical significance was accepted at a p-value of less than 0.05. Statistical analysis was performed using the STATISTICA 13.0 PL software (StatSoft, Poland).

## Results

A clinical characteristic of study patients has been provided in Table 1.

A total of 155 participants aged 48 to 76 years [mean standard deviation (SD) age, 64 (13) years; men, 72%] were enrolled. The mean  $\pm$  SD TIMI risk score in the STEMI patients with STEMI were  $3.68 \pm 2.67$ . The baseline characteristics of the study population have been presented in Table 1.

Serum levels of ucMGP were higher in patients with STEMI than in those with CCS ( $2929 \pm 96.5$  ng/mL; range, 689–16,310 ng/mL vs.  $67.3 \pm 32.3$  ng/mL; range, 19.1–520.3 ng/mL,  $p < 0.0001$ ). There were no differences in ucMGP levels between patients with single-vessel and those with the multivessel disease either in the STEMI or controls.

In patients with STEMI, ucMGP levels correlated with peak troponin ( $r = 0.35$ ,  $p = 0.03$ ), peak CK-MB<sub>mass</sub> ( $r = 0.41$ ,  $p = 0.02$ ), and hsCRP levels ( $r = 0.34$ ,  $p < 0.001$ ), as well as with LVEF ( $r = -0.37$ ,  $p = 0.01$ ). There was no correlation between ucMGP levels and the levels of low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, haemoglobin, and fasting glucose in either group. In patients with CCS, ucMGP levels correlated only with hsCRP levels ( $r = 0.42$ ,  $p = 0.04$ ). In both STEMI and controls the levels of ucMGP were higher in patients with diabetes compare to non-diabetic ones (STEMI:  $p = 0.03$ ; controls:  $p = 0.04$ ; respectively).

In multivariate analysis ucMGP, hsCRP concentrations, hypertension, diabetes, age, waist circumference were independent associates of STEMI (Table 2). During the post-infarction follow-up, 3 deaths occurred, 10 patients revealed HF. Thus, combined MACE was observed in the 6.25% STEMI patients.

When the participants were compared concerning the occurrence of MACE within the first month after the STEMI, the ucMGP of  $2832 + 92.2$  ng/mL was observed in the group presenting with the endpoint and  $2794 \pm 89.7$  in the remaining ( $p = 0.05$ ). Among those who developed HF, the ucMGP was  $2937 \pm 92.4$  ng/mL, while in patients without HF the ucMGP was  $2889 \pm 87.2$  ng/mL in the group without HF ( $p = 0.03$ ). When ucMGP was assessed in relation to death, there was no significant association ( $p = 0.07$ ). Multivariate analysis of ucMGP in relation to HF, after adjusting the confounders: age below 40 years or equal and above 75 years old at admission, sex, diabetes mellitus, LVEF below 50% at hospital discharge, anterior ST elevation, time to primary PCI treatment above 4 hours showed an OR of 1.20 (95% CI: 1.07–1.30,  $p = 0.04$ ).

## Discussion

To the authors' knowledge, this is the first study that not only compares ucMGP concentrations between patients with STEMI and those with CCS but also assesses the relationship between levels of ucMGP in the acute phase of STEMI and combination of MACE including all-cause mortality, HF within the first 30 days after MI. Higher serum ucMGP levels in patients with STEMI than in controls, as well as the significant positive correlation between ucMGP and CR, troponin and CK-MB levels in these patients, suggests that some MGPs may be involved in acute inflammation



**Table 1.** Baseline characteristics of the study population (N = 155)

Variable	STEMI N = 80	CCS N = 75	p-value
Male sex, N [%]	62 (76)	50 (67)	0.13
Age, years	58.34 (11.33)	53.23 (10.57)	0.09
Hypertension, N [%]	75 (94)	68 (91)	0.47
Diabetes mellitus, N [%]	34 (42)	42 (56)	0.09
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25.3 (4.45)	25.9 (3.98)	0.06
Waist circumference [cm]	97.4 (4.67)	94.7 (4.85)	0.07
Smoking, N [%]	14 (18)	10 (13)	0.47
LVEF [%]	54.21 (3.41)	64.32 (4.33)	0.002
<b>Coronary angiography, N [%]</b>			
Single-vessel disease	35 (44)	21 (28)	0.04
Two-vessel disease	43 (54)	48 (64)	0.19
Three- or multivessel disease	2 (3)	6 (8)	0.23
LDL-C [mmol/L] (SD)*	2.60 (0.42)	2.82 (0.2)	0.09
Triglycerides [mmol/L] (SD)*	1.31 (0.5)	1.23 (0.3)	0.06
HDL-C [mmol/L] (SD)*	1.13 (0.73)	1.24 (0.5)	0.08
Haemoglobin [g/dL] (SD)*	14.51 (0.78)	14.32 (1.3)	0.65
hsCRP [mg/dL] (SD)*	16.41 (4.21)	2.73 (1.24)	< 0.0001
eGFR [mL/min] (SD)*	81 (13.52)	78 (12.51)	0.56
Baseline CK-MB [U/l] (SD)*	23.51 (3.45)	-	-
Peak CK-MB [U/l] (SD)*	45.52 (2.73)	-	-
Baseline hsTnT [ng/mL] (SD)*	0.76 (0.45)	-	-
Peak hsTnT [ng/mL]	6.56 (1.34)	-	-
<b>Treatment on admission, N [%]</b>			
ACEI	60 (75)	54 (72)	0.67
ARB	7 (9)	9 (12)	0.50
Beta-adrenolytics	37 (46)	45 (60)	0.08
CCB	17 (21)	24 (32)	0.12
Diuretics	15 (19)	25 (33)	0.03
Antiplatelet agents	80 (100)	75 (100)	1.00
Statins therapy	39 (49)	48 (64)	0.05

\*Data are shown as mean ± standard deviation (SD); STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction; CCS – chronic coronary syndromes; BMI – body mass index; LVEF – left ventricular ejection fraction; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; eGFR – estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI formula); hsCRP – high-sensitivity C-reactive protein; CK-MB – creatine kinase-myocardial band; hsTnT – high-sensitivity troponin T; ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB – angiotensin receptor blocker; CCB – channel calcium blocker

related to the size of myocardial necrosis, plaque rupture and thrombosis in the course of acute myocardial ischemia.

We hypothesized that MGP secretion may be stimulated by inflammatory cytokines, cell adhesion molecules, and acute-phase proteins, which are released in STEMI. In an experimental animal study, Yao et al. [10] demonstrated that MGP was bound by serum-soluble heat shock protein 70 (HSP-70), which is also released in myocardial infarction and expressed in atherosclerotic lesions. This may result in elevation of the plasma levels of the partially

active form, namely, ucMGP. In human studies, elevated HSP-70 levels correlated with ischemic myocardial damage [11]. In the presented study, the size of infarct (evaluated based on troponin and CK-MB levels as well as LVEF) positively correlated with CRP levels as a marker of an acute inflammatory reaction. The CRP synthesis is influenced by interleukin 6, which enhances vascular calcification in vitro [12], an action that is opposite to the function of the active MGP form. The activation of MGP may play a multifaceted protective role in artery integrity also in acute injury.

**Table 2.** Univariate and multivariate regression analysis for identifying associates of ST-segment elevation myocardial infarction

Variables	OR	95% CI	p-value
<b>Univariate analysis</b>			
Male sex	1.5	0.30–4.05	0.02
Age (years)	3.02	0.56–4.9	0.003
Hypertension	3.09	1.0–5.20	< 0.0001
Diabetes mellitus	2.15	0.52–3.83	0.001
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	1.45	0.42–3.39	0.01
Waist circumference [cm]	1.98	1.02–3.78	0.03
ucMGP [ng/mL]	1.92	1.15–3.15	0.001
hsCRP [ng/mL]	3.45	1.23–3.46	< 0.00001
LDL-C [mmol/L]	1.15	1.02–2.90	0.09
Triglycerides [mmol/L]	1.27	0.89–1.98	0.53
HDL-C [mmol/L]	0.92	0.34–1.72	0.39
<b>Multivariate analysis</b>			
Age (years)	1.47	0.78–5.15	< 0.0001
Waist circumference > 100 cm	1.54	0.72–2.32	0.04
Hypertension	2.45	0.78–4.78	< 0.0001
Diabetes	2.32	1.01–3.98	0.002
hsCRP [mg/dL]	1.45	0.81–2.78	0.02
ucMGP [ng/mL]	1.39	0.78–2.14	0.01

OR – odds ratio; CI – confidence interval; BMI – body mass index; ucMGP – uncarboxylated matrix Gla proteins; hsCRP – high-sensitivity C-reactive protein; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol

Dahlberg et al. [13] observed increased concentrations of dp-ucMGP in surgical patients in the early postoperative period, and the expression of this protein was particularly high in patients at cardiovascular risk. The authors postulated poor levels of vascular vitamin K in those patients and suggested next research about interactions between perioperative corrective treatment with different types of vitamin K supplements and cardiovascular complications. Meanwhile, human studies on changes in ucMGP levels in patients with myocardial infarction are very limited. In contrast to the presented results, Margonato et al. [14] did not reveal any differences in the serum concentrations of MGP between patients with STEMI and CCS; however, in the presented and their studies MGP concentrations were higher in patients with diabetes compared with nondiabetic individuals.

In another study, Buyukterzi et al. [15] compared patients with acute coronary syndromes (ACS) and those with normal coronary arteries on angiography. The levels of ucMGP were significantly higher in patients with ACS than in those with normal epicardial coronary arteries. Similar to this study, the ucMGP concentrations correlated with CRP levels and LVEF, but in contrast to this study findings, the authors did not report the association of ucMGP with troponin and CK-MB levels. Is possible that those differences

between studies arise from the larger size of MI and secondary higher values of troponin, CK-MB levels in the presented study (included only STEMI patients) compare to previously published work (included also patients with unstable angina, non-STEMI and STEMI).

Although in the presented work ucMGP levels (in addition to ageing, diabetes, hypertension, abdominal obesity and hsCRP levels) were independent associates of STEMI however ucMGP was not predictive of combined MACE within 30 days after STEMI treated with primary PCI. On the other hand, it has been demonstrated that ucMGP was significantly higher in patients who developed HF within 30 days of the STEMI. The association remained also after adjustment for age, sex diabetes, LVEF (at discharge), anterior ST elevation, time to primary PCI treatment. Results suggest the potential role of matrix Gla proteins as a marker of HF development in short term follow-up after STEMI.

The available studies have assessed the mechanism of MGP expression only in disorders associated with chronic low-grade systemic inflammation. Although the presented study does not elucidate the role or the mechanism of MGP expression in acute MI, elevated MPG levels in patients with STEMI and its predictive value in STEMI and HF in short term follow-up indicate the need for further research on the biological function of MGPs.

## Acknowledgements

The study was supported by a grant from Jagiellonian University Medical College (N41/DBS/000098; to EK).

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Streszczenie

**Wprowadzenie.** Białka macierzy Gla (MGP) uważa się za naturalne inhibitory wapnienia tkanek miękkich w przewlekłych stanach zapalnych. Jednak stężenie MGP w ostrym procesie zapalnym towarzyszącym zawałowi serca zostało słabo zbadane. Celem tego badania było porównanie stężeń niedokarboksylowanego MGP (ucMGP) w surowicy u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) ze stężeniami ucMGP u osób z przewlekłymi zespołami wieńcowymi (CCS) oraz zbadanie związku między stężeniem ucMGP a podwyższonym ryzykiem poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) u pacjentów ze STEMI.

**Materiał i metody.** Do badania włączono 155 kolejnych pacjentów (średnio  $\pm$  odchylenie standardowe  $64 \pm 13$  lat), w tym 80 pacjentów ze STEMI jako pierwszą manifestacją choroby wieńcowej oraz 75 pacjentów z CCS jako grupą kontrolną. Próbkę krwi pobrano w pierwszych 24 h od przyjęcia do szpitala w celu oceny stężenia ucMGP. Oceniono MACE złożony ze śmiertelności ogólnej oraz niewydolności serca (HF) w pierwszych 30 dniach po zawałe serca.

**Wyniki.** Stężenie ucMGP były istotnie wyższe u pacjentów ze STEMI niż w grupie kontrolnej ( $2929 \pm 96,5$  ng/ml vs.  $67,3 \pm 32,3$  ng/ml;  $p < 0,0001$ ). Stwierdzono istotną dodatnią korelację między ucMGP, białkiem C-reaktywnym oznaczanym metodą wysokoczułą oraz stężeniem troponiny sercowej. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że ucMGP był niezależnie związany z wystąpieniem STEMI (iloraz szans [OR] 1,39; przedział ufności [CI]: 0,78–2,14;  $p = 0,01$ ). Jednakże stężenie ucMGP nie było predyktorem złożonego MACE, ale wiązało się niezależnie z wystąpieniem HF 30 dni po STEMI (OR, 1,20; 95% CI: 1,07–1,30;  $p = 0,04$ ).

**Wnioski.** Podwyższone stężenie ucMGP u pacjentów ze STEMI wskazuje, że niektóre MGP mogą uczestniczyć także w ostrym stanach zapalnych.

Słowa kluczowe: niedokarboksylowane białko macierzy Gla, zawał serca, przewlekły zespół wieńcowy

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 84–90

## References

- Roumeliotis S, Dounousi E, Eleftheriadis T, et al. Association of the inactive circulating matrix Gla protein with vitamin K intake, calcification, mortality, and cardiovascular disease: a review. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3): 628, doi: 10.3390/ijms20030628, indexed in Pubmed: 30717170.
- Gheorghe SR, Crăciun AM. Matrix Gla protein in tumoral pathology. *Clujul Med*. 2016; 89(3): 319–321, doi: 10.15386/cjmed-579, indexed in Pubmed: 27547048.
- Viegas CSB, Costa RM, Santos L, et al. Gla-rich protein function as an anti-inflammatory agent in monocytes/macrophages: implications for calcification-related chronic inflammatory diseases. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0177829, doi: 10.1371/journal.pone.0177829, indexed in Pubmed: 28542410.
- Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med*. 2010; 152(10): 640–648, doi: 10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00004, indexed in Pubmed: 20479029.
- Wei FF, Trenson S, Verhamme P, et al. Vitamin K-dependent matrix Gla protein as multifaceted protector of vascular and tissue integrity. *Hypertension*. 2019; 73(6): 1160–1169, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12412, indexed in Pubmed: 31006332.
- Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Magdeleyns EJ, et al. Circulating species of matrix Gla protein and the risk of vascular calcification in healthy women. *Int J Cardiol*. 2013; 168(6): e168–e170, doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.062, indexed in Pubmed: 24029658.
- Schlieper G, Westenfeld R, Krüger T, et al. Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix gla protein predicts survival in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(2): 387–395, doi: 10.1681/ASN.2010040339, indexed in Pubmed: 21289218.
- Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000; 102(17): 2031–2037, doi: 10.1161/01.cir.102.17.2031, indexed in Pubmed: 11044416.
- Karamat MA, Raja UY, Manley SE, et al. Prevalence of undiagnosed type 2 diabetes in patients admitted with acute coronary syndrome: the utility of easily reproducible screening methods. *BMC Endocr Disord*. 2017; 17(1): 3, doi: 10.1186/s12902-017-0153-y, indexed in Pubmed: 28143538.

10. Yao Y, Watson AD, Ji S, et al. Heat shock protein 70 enhances vascular bone morphogenetic protein-4 signaling by binding matrix Gla protein. *Circ Res.* 2009; 105(6): 575–584, doi: 10.1161/CIRCRES-AHA.109.202333, indexed in Pubmed: 19661459.
11. Amanvermez R, Acar E, Günay M, et al. Hsp 70, hsCRP and oxidative stress in patients with acute coronary syndromes. *Bosn J Basic Med Sci.* 2012; 12(2): 102–107, doi: 10.17305/bjms.2012.2508, indexed in Pubmed: 22642594.
12. Abedin M, Lim J, Tang TB, et al. N-3 fatty acids inhibit vascular calcification via the p38-mitogen-activated protein kinase and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma pathways. *Circ Res.* 2006; 98(6): 727–729, doi: 10.1161/01.RES.0000216009.68958.e6, indexed in Pubmed: 16514067.
13. Dahlberg S, Ede J, Schurgers L, et al. Desphospho-uncarboxylated matrix-Gla protein is increased postoperatively in cardiovascular risk patients. *Nutrients.* 2018; 10(1), doi: 10.3390/nu10010046, indexed in Pubmed: 29303985.
14. Margonato A, Gorla R, Macchi A, et al. Role of plaque calcification regulators osteoprotegerin and matrix Gla-proteins in stable angina and acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015; 16(3): 156–162, doi: 10.2459/JCM.0b013e328365b57d, indexed in Pubmed: 24566391.
15. Buyukterzi Z, Can U, Alpaydin S, et al. Enhanced serum levels of matrix Gla protein and bone morphogenetic protein in acute coronary syndrome patients. *J Clin Lab Anal.* 2018; 32(3), doi: 10.1002/jcla.22278, indexed in Pubmed: 28605143.

# The importance of early diagnosis and treatment of obstructive sleep apnoea in patients with cardiovascular diseases

Karol Osłowski<sup>1</sup>, Wojciech Kukwa<sup>2</sup> , Daniel Śliż<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>3<sup>rd</sup> Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine and Dentistry, Medical University of Warsaw,  
Czerniakowski Hospital in Warsaw, Poland

## Abstract

Obstructive sleep apnoea (OSA) is one of the most common sleep-related breathing disorders. New epidemiological studies show that the disease is much more prevalent in the general population than previously believed. Individuals with cardiovascular diseases are a special group of patients suffering from OSA as the prevalence of the disorder among them is much greater than in the general population, and it can constitute an isolated risk factor for the development of some cardiovascular diseases. This article will discuss methods for diagnosing OSA, its epidemiology among patients with particular cardiovascular diseases and the prospects for the development of screening examinations.

Key words: OSA, obstructive sleep apnoea, epidemiology, diagnosis, hypertension, heart failure, atrial fibrillation, coronary heart disease

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 91–96

## Introduction

Physiological sleep is of fundamental importance for the development, regeneration and functioning of the nervous system as well as consolidation of memory pathways. It helps maintain proper cleansing of neurons which prevents later degenerations of the nervous system. It also affects the proper functioning of the cardiovascular system, physiological hormonal play, has an impact on the mood and, indirectly, on each cell of the body. Sleep-related disorders are a multidisciplinary problem which draws the attention of an increasing number of researchers. On the one hand, lack of proper sleep may reduce the productivity of an individual and be a cause of accidents due to impaired

concentration during the day. On the other hand, disordered architecture of sleep and some of its pathologies are a factor favouring the development of serious diseases, such as hypertension, atherosclerosis, brain stroke and myocardial infarction [1].

Breathing disorders are among the most serious pathologies of sleep. The term encompasses a number of conditions characterized by various levels of ventilation disorders. According to the guidelines of the American Academy of Sleep Medicine (AASM), which were updated in 2017, we can distinguish such disease entities as: obstructive sleep apnea syndrome, central sleep apnea syndrome, Cheyne-Stokes Respiration, and alveolar hypoventilation syndrome [2].

Address for correspondence: Karol Osłowski MD, III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Bursztynowa 2, 04–749 Warszawa, Poland, e-mail: k.p.oslowski@gmail.com

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.



Obstructive sleep apnoea (OSA) is one of the most common sleep-related breathing disorders. It is characterized by multiple episodes of complete collapsing or narrowing of the upper airway lumen in the absence of impaired function of the breathing muscles. They result in a significant or complete cessation of airflow in the respiratory tract. Such episodes are usually accompanied by a decrease in arterial blood oxygen saturation proportional to the duration of apnoea and the degree of airway obstruction. In response to hypoxia, the work of breathing muscles intensifies in order to “break through” the increased resistance of the respiratory tract, which usually results in short, unconscious arousals from sleep. OSA can only be diagnosed if apnoea or shallow breathing last for at least 10 seconds and occur 5 times an hour during sleep. The number of episodes (of apnoea and shallow breathing) per hour is referred to as the apnoea-hypopnoea index (AHI). On the basis of this index, we can distinguish mild (AHI from 5 to < 15), moderate (AHI from 15 to < 30) and severe (AHI  $\geq$  30) OSA. Currently, shallowing of breathing accompanied by arousals is also included in the AHI. Scales evaluating sleepiness during the day, such as the Epworth Sleepiness Scale (ESS), are used to determine the severity of the disease; however, due to their low sensitivity, their usefulness in clinical practice is decreasing.

Epidemiological data are vague, most likely due to poor availability of diagnostics as well as insufficient awareness of the problem, among both physicians and patients. Based on the conducted epidemiological studies, it is estimated that the incidence of moderate and severe OSA in the general population ranges from 6% to 17%, while even 38% of the population may be suffering from a mild form of the disease [3]. On average, the problem concerns 22% of men and 17% of women in all age groups [4]. In HypnoLauS – a study involving a large population (3,043 participants), conducted by Swiss researchers – the prevalence of moderate and severe sleep-related breathing disorders (AHI  $\geq$  15) reached 23.4% among women and 49.7% among men [5]. Young men suffer from the disorder 2–3 times more often than women, and the prevalence increases with age. Apart from age and the male sex, risk factors for OSA include obesity, neck circumference equal to or exceeding 43 cm in men and 40 cm in women, anatomical abnormalities of the facial skeleton and upper respiratory tract. Risk factors whose association with OSA is less proven include smoking and positive family history of sleep-related breathing disorders. Alcohol, hypnotic drugs and myorelaxants may exacerbate sleep-related breathing disorders, but so far it has not been proven that they contribute to the development of OSA. Greater prevalence than in the general population is also observed in some groups of patients, especially those suffering from congestive heart failure [6], hypertension [7], atrial fibrillation [8], type 2 diabetes [9] and obesity, end-stage renal failure [10] as

well as chronic lung diseases and patients in such physiological states as pregnancy [11].

Symptoms of OSA are classically divided into nocturnal and diurnal symptoms. Nocturnal symptoms include loud and irregular snoring, presence of apnoea during sleep (observed by, for example, the partner), nightmares, frequent arousals, difficulties in falling asleep, excessive perspiration and nycturia as well as attacks of dyspnoea during sleep. During the day, patients can be excessively drowsy (even after a seemingly good night’s sleep), may observe cognitive decline, decreased libido and sexual potency, throat aches, drying of mucosa as well as tendency towards depression. As mentioned above, obstructive sleep apnoea frequently accompanies other diseases, but can also be responsible for the development thereof. It has been confirmed that OSA is a risk factor for the development of cardiovascular diseases, including brain stroke, ischaemic heart disease and hypertension. Chronic, intermittent hypoxia may lead to activation of the adrenergic and leptinergic system [12] and, in consequence, to metabolic disorders and complications, such as diabetes, obesity and dyslipidemia – regardless of initial obesity [13]. Men suffering from OSA are also significantly more likely to experience erectile dysfunction [14]. Due to the impairment of cognitive abilities, obstructive sleep apnoea has a negative impact on psychophysical abilities of drivers. OSA has been identified in Directive of the European Union of 2014 as one of the most important risk factors for car accidents [15].

While diagnosing a patient in whom OSA is suspected, the physician should take into account their thorough history of sleep and sleep disorders and conduct a complete physical examination of the respiratory, circulatory and nervous system. If the patient reports symptoms that may indicate the occurrence of breathing disorders and risk factors are present, they should be referred for a complete diagnostic evaluation. In the case of OSA, the evaluation includes questionnaires and clinical scales subjectively assessing nocturnal and diurnal symptoms as well as an examination during which sleep-related breathing disorders are recorded. Without an examination consisting in recording sleep-related breathing disorders, clinical evaluation scales are not sufficient to diagnose OSA. For years, polysomnography (PSG) has been the gold standard in diagnostic evaluation. The examination must be conducted in clinical conditions and be supervised by medical staff. With the advancement of technology in the market, portable devices (PM, portable monitoring; HSAT, home sleep apnoea test) for monitoring sleep-related breathing disorders began to appear on the market. Thanks to their simpler design and much better availability, they have become useful tools in diagnostic evaluation of OSA, and in some cases they are sufficient for making the diagnosis. AASM recommends that PSG or an examination with the use of an adequate portable device be conducted in patients without severe

complications, in whom moderate or severe OSA is suspected on the basis of their symptoms and history [16]. PSG, on the other hand, is the preferred method in patients with severe heart and lung diseases, neuromuscular diseases, insomnia and patients chronically taking opioids. Currently, portable devices are also not recommended for screening examinations or for examinations conducted in patients without symptoms of OSA. A recently published meta-analysis of data [17] calls into question the sensitivity and clinical usefulness of all available methods of screening for OSA in asymptomatic patients. As of the date of writing this article, American Associations do not recommend conducting screening tests in patients without symptoms.

Examinations used in diagnostic evaluation of breathing disorders include:

- classic PSG, supervised throughout the entire night and performed at a sleep lab;
- unsupervised PSG with all channels necessary for the assessment of sleep structure and breathing;
- examinations conducted with the use of instruments monitoring at least 3 physiological variables – respiratory effort, airflow through the upper respiratory tract and blood oxygenation (including the above-mentioned HSAT);
- other examinations during which no more than two variables are recorded.

Of the above examinations, only the classic, supervised PSG cannot be performed on an outpatient basis. The other ones can be also conducted at the patient's home (PM, HSAT). The PSG examination is conducted at a dedicated lab, where the patient stays overnight and is continuously supervised by the medical staff. PSG involves continuous, simultaneous observation and recording of various physiological processes occurring during sleep. It includes electroencephalography (EEG), electrooculography (EOG), electromyography (EMG), electrocardiography (ECG), respiratory flow tests, respiratory effort and blood oxygen saturation measurement. The examination currently constitutes a gold standard for diagnosing OSA. It can also be used to appropriately select treatment parameters for continuous positive airway pressure (CPAP) therapy as well as for post-therapy follow-up.

Portable devices (PM, HSAT) monitoring one to several parameters are also useful in OSA diagnostics. These devices usually differ in terms of their complexity and the amount of measured data, but they are united by common features that distinguish them from classic PSG, namely lower price as well as greater availability and convenience for the patient (no need to spend a night at a medical facility). They may constitute an alternative to PSG in the diagnosis of patients without severe complications, with medical history and symptoms indicating OSA. Diagnosis with the use of HSAT is also suggested for patients requiring urgent diagnosis and prompt introduction of treatment

when PSG is not available. According to the guidelines of AASM, portable devices which do not require the supervision of medical staff are sufficient to make diagnosis in patients in whom the probability of moderate and severe OSA is already high before the examination. A comprehensive evaluation of sleep, however, should still be conducted by a specialist. In addition, patients with severe comorbidities cannot be diagnosed with the use of the HSAT method [18].

In 2020, due to the widespread prevalence of OSA in the general population as well as the presumed large underestimation of the problem, six major American associations dealing with sleep-related breathing disorders developed a document that attempted to standardize the nomenclature and juxtapose HSAT devices with the classic PSG as well as their place in contemporary diagnostic evaluation of sleep-related breathing disorders and clinical trials [19]. According to experts, HSAT devices can be useful in diagnosing OSA. In clinical trials evaluating such devices, the profile of the studied patients should be as close as possible to the target group of patients that are likely to benefit from such diagnostics. Panel members also evaluated what parameters should be measured by HSAT. They undoubtedly include saturation and nasal airflow or nasal cavity pressure, heart rate and respiratory effort measurement. It was noticed, however, that the exact number and quality of measurement channels should depend on the clinical issue being examined. Each examination technology, if properly validated with PSG, may prove to be independently effective in the diagnosis of specific breathing disorders during sleep.

## OSA and cardiovascular diseases

Data from large epidemiological studies suggest that obstructive sleep apnoea constitutes and independently significant factor in the development and progress of such cardiovascular diseases as hypertension, heart failure, coronary artery disease as well as various arrhythmias, including atrial fibrillation. Severe OSA increases the risk of both fatal and non-fatal cardiovascular incidents, especially in men. The risk is significantly reduced by CPAP therapy [20].

OSA simultaneously damages the cardiovascular system through several mechanisms – mechanical, chemical and neurohumoral and as a result of an inflammatory response. Decreased intrathoracic pressure, hypoxia and arousal are the direct results of an increased respiratory drive in obstructed airways. “Negative” intrathoracic pressure increases left atrial afterload, causes stretching of atrial walls and increases myocardial oxygen demand which can impair ejection fraction. It is believed that higher incidence of atrial fibrillation in OSA patients is caused by the effect on the mechanoreceptors of atrial walls as well as stretching of the walls. Reflex increase in the sympathetic nervous system tension causes an increase in myocardial

oxygen demand during impaired gas exchange and hypoxemia, which may cause symptoms of myocardial ischaemia. OSA is also associated with increased oxidative stress and initiation of vascular endothelium-related inflammatory cascade [21]

Observational studies using both PSG and portable devices showed that OSA is more prevalent among heart failure patients with impaired ejection fraction than in the general population (53% vs. 12%) [6]. Cardiac systolic dysfunctions correlate with the degree of OSA, and more commonly occur in a moderate or severe form. It is an interesting observation that in the case of OSA and heart failure patients the diurnal symptoms of OSA are less severe and the ESS scale is not very useful. Data on patients with heart failure and preserved fraction are less available. On the other hand, observational studies proved that CPAP therapy with constant pressure reduced sympathetic activity, blood pressure as well as ESS scores and improved left ventricular systolic function, which may indirectly reduce the risk of readmission to hospital and death [6].

The risk of nocturnal myocardial ischaemia is increased in patients with severe OSA. Breathing disorders and significant desaturation almost double the risk of sudden cardiac death, regardless of other risk factors. OSA patients most often die of sudden cardiac death between midnight and 6 am [21]. Evidence from epidemiological studies indicate that apart from having an impact on the risk factors for ischaemic heart disease (hypertension, atherosclerosis), OSA may also be an independent risk factor for coronary artery disease [22]. The exact mechanism of the phenomenon has not been explained yet, but inflammatory aetiology seems most likely. It is estimated that mild, moderate and severe OSA occurs in, respectively, 69%, 43% and 25% of patients with acute coronary syndrome [23]. Therefore, it seems legitimate to conduct diagnostics in this group of patients, given the fact that the prognosis is worse if OSA is left untreated [24]. A recent study involving more than 1,000 patients with advanced coronary artery disease eligible for coronary artery bypass grafting (CABG) [25] also showed that moderate and severe OSA was common, occurring in 50.9% of individuals in this group of patients. The study also proved that in patients with coronary artery disease, OSA was an independent factor contributing to major cardiovascular events, including death.

Another study was published in 2018. It was a meta-analysis within the framework of which major adverse cardiac events (MACE), including death from cardiovascular causes, myocardial infarction, brain stroke, repeated need for coronary revascularization as well as hospitalizations due to heart failure, were evaluated as endpoints [26]. Nine studies, including 2 randomized ones, were analysed. In observational studies, CPAP therapy was associated with a significantly lower risk of MACE, but these data

were not confirmed in randomized studies. Treatment of OSA patients with concomitant coronary artery disease can potentially decrease the risk of recurrence of a cardiovascular event, but the role of CPAP in secondary prevention of myocardial infarction is currently being debated due to the lack of expected results in randomized studies [27]. Results of the SAVE study, published in 2016 [28], even suggest that CPAP therapy reduces the intensity of snoring, drowsiness during the day and improves the quality of life and mood, but has no greater impact on the risk of cardiovascular events than standard medical care. These doubts can only be resolved after conducting extensive epidemiological studies concerning the occurrence of OSA in patients with coronary artery disease.

Numerous studies conducted over the years in Europe, the United States and Australia proved that OSA was associated with the development of hypertension. Through the above-mentioned mechanisms, apnoea and hypoxia cause activation of the sympathetic system and spikes in blood pressure, which over time progress to chronic hypertension. In a prospective study involving participants of the Wisconsin Sleep Cohort Study, it was shown after a 4-year-long observation period, which included the impact of age, sex, body build as well as the use of such stimulants as alcohol and cigarettes, that patients with moderate and severe OSA were, respectively, two and three times more likely to develop hypertension than healthy persons [7]. Thus, OSA constitutes an independent factor for the development of hypertension, and the degree of the respiratory disorder correlates with the risk of hypertension. Patients with resistant hypertension, who represent up to a dozen or so percent of patients with diagnosed hypertension, are at a particularly high risk of OSA. Given the number of patients with hypertension in Poland, there may be up to one million individuals with resistant hypertension requiring diagnosis and treatment of OSA.

Arrhythmias are another pathology associated with OSA. Studies using PSG showed that patients with obstructive sleep apnoea experienced nocturnal arrhythmias more often than individuals who do not suffer from this disease. It is estimated that the incidence of atrial fibrillation is approx. 4.8% higher in OSA patients than in the general population [8]. It seems that diagnosis for respiratory disorders should also be conducted in this group of patients. According to data from randomized studies, the mean HR values and the number of premature ventricular contractions during sleep were lower in patients undergoing CPAP therapy due to OSA. The application of CPAP therapy is also associated with a significant reduction in atrial fibrillation recurrence, even after ablative treatment or electric cardioversion [29]. In a 2015 meta-analysis of data it was proven that the application of CPAP therapy in patients who had undergone an intervention due to atrial fibrillation reduced the risk of AF recurrence by 44% [30]. OSA is currently believed to

be a risk factor for AF recurrence and the implementation of OSA diagnostics is recommended in secondary prevention of this arrhythmia [31]. In recent years it has also been observed that various cardiovascular diseases leading to the need for pacemaker implantation are associated with the concomitant presence of undiagnosed OSA. In a multicentre study involving patients with pacemakers implanted due to cardiomyopathy, atrioventricular blocks or sinus node diseases all patients were initially unaware of the fact that they suffered from sleep-related breathing disorders. Based on PSG, obstructive apnoea during sleep was observed in as many as 59% of patients, and in over 21% of those patients AHI exceeded 30 [32]. It shows how common sleep-related breathing disorders are among cardiac patients and how often they can remain undiagnosed by attending physicians.

Currently, patients in Poland are referred for PSG on the basis of symptoms of sleep-related breathing disorders as well as data from medical history. The examination is also recommended in particular disease entities, for example in the case of resistant hypertension and secondary prevention of atrial fibrillation in patients with risk factors. OSA is also ruled out within the framework of the diagnostic and certification process qualifying professional drivers and driving licence applicants who experience symptoms of the disease or have a suggestive history. A doctor specializing in sleep medicine – usually a pulmonary specialist – verifies whether patients are eligible for such an examination. The examination of sleep-related breathing disorders has not been directly included in the guidelines for diagnostics and treatment of the above-described cardiovascular diseases, except for resistant hypertension and secondary prevention of atrial fibrillation. However, taking into account only patients suffering from this disease (estimated at 12–16% of all hypertensive patients), more than one million potential patients can benefit from PSG. Apart from that, there are also patients with other cardiovascular diseases as well as non-cardiac patients and examinations conducted within the framework of post-treatment follow-up. For economic reasons alone, it is virtually impossible to conduct so many PSG in our health care system. However, portable devices and HSAT systems can help. These solutions are cheaper, more readily available and more convenient for patients. Clinical studies also confirm that despite being slightly less sensitive, HSAT devices are much more cost-effective [33] and can be successfully used for diagnosing OSA. Given the fact that it is not possible to refer a large number of patients for PSG, portable devices seem to be the future of sleep-disordered breathing diagnostics.

Obstructive sleep apnoea is both the cause and a common denominator of many cardiovascular diseases. Current knowledge of this condition indicates that it is underdiagnosed in and the availability of diagnostics and specialist

treatment is poor. At this point it seems that the main cause of the above problems in our health care system is the lack of standardization of readily available and inexpensive diagnostic devices that can unburden specialized health care. Devices using modern technologies to detect sleep-related breathing disorders are already available in the market. An example can be Clebre – a wireless acoustic sensor monitoring sleep-related breathing disorders, which continuously analyses recordings of auscultatory phenomena with the use of artificial intelligence algorithms [34]. The device can be used at home and does not have to be operated by medical staff. Results of the examination can be sent to the physician immediately after its completion. Nevertheless, further population studies evaluating the effectiveness of such tools as CLEBRE in screening for OSA in specific subpopulations of cardiac patients and others are still needed in order to increase the number of diagnosed OSA cases.

### Conflict of interest

WK – involvement in the Clebre startup, whose R&D activity is funded by the NCBR's Fast Track grant. The project is co-financed by the European Union from the European Regional Development Fund under the INTERREG Poland – Saxony Cooperation Programme 2014–2020. Project implemented as part of the competition of the NCBR: Fast Track.

### References

1. Lee-Chiong Jr TI. Sleep medicine: essentials and review. Oxford University Press, Oxford 2008.
2. Kapur VK, Auckley D, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017; 13(03): 479–504, doi: 10.5664/jcsm.6506, indexed in Pubmed: 28162150.
3. Senaratna CV, Perret J, Lodge C, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017; 34: 70–81, doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002.
4. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population – a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015; 7(8): 1311–1322, doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11, indexed in Pubmed: 26380759.
5. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(4): 310–318, doi: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0, indexed in Pubmed: 25682233.
6. Khattak HK, Hayat F, Pamboukian SV, et al. Obstructive sleep apnea in heart failure: review of prevalence, treatment with continuous positive airway pressure, and prognosis. *Tex Heart Inst J.* 2018; 45(3): 151–161, doi: 10.14503/THIJ-15-5678, indexed in Pubmed: 30072851.
7. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000; 342(19): 1378–1384, doi: 10.1056/NEJM200005113421901, indexed in Pubmed: 10805822.



8. Patel N, Donahue C, Shenoy A, et al. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: a systemic review. *Int J Cardiol.* 2017; 228: 967–970, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.137, indexed in Pubmed: 27914359.
9. Muraki I, Wada H, Tanigawa T. Sleep apnea and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2018; 9(5): 991–997, doi: 10.1111/jdi.12823, indexed in Pubmed: 29453905.
10. Voulgaris A, Marrone O, Bonsignore MR, et al. Chronic kidney disease in patients with obstructive sleep apnea. A narrative review. *Sleep Med Rev.* 2019; 47: 74–89, doi: 10.1016/j.smrv.2019.07.001, indexed in Pubmed: 31376590.
11. Truong KK, Guilleminault C. Sleep disordered breathing in pregnant women: maternal and fetal risk, treatment considerations, and future perspectives. *Expert Rev Respir Med.* 2018; 12(3): 177–189, doi: 10.1080/17476348.2018.1432355, indexed in Pubmed: 29363362.
12. Zakrzewska-Pniewska B, Kwieciński H. Powikłania neurologiczne u chorych na OBPS. *Pneumonol Alergol Pol* 2007;75. 2007; 75(Suppl 1): 62–64.
13. Patinkin ZW, Feinn R, Santos M. Metabolic consequences of obstructive sleep apnea in adolescents with obesity: a systematic literature review and meta-analysis. *Child Obes.* 2017; 13(2): 102–110, doi: 10.1089/chi.2016.0248, indexed in Pubmed: 27936906.
14. Kellesarian SV, Malignaggi VR, Feng C, et al. Association between obstructive sleep apnea and erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res.* 2018; 30(3): 129–140, doi: 10.1038/s41443-018-0017-7, indexed in Pubmed: 29795528.
15. Siedlecka J, Rybacki M, Pływaczewski R, et al. [The management of obstructive sleep apnea syndrome in drivers – recommendations of the Polish Society Of Occupational Medicine, The Polish Respiratory Society, The Nofer Institute of Occupational Medicine in Lodz and The Polish Sleep Research Society]. *Med Pr.* 2020; 71(2): 233–243, doi: 10.13075/mp.5893.00927, indexed in Pubmed: 32118870.
16. Rosen IM, Kirsch DB, Carden KA, et al. American Academy of Sleep Medicine Board of Directors, American Academy of Sleep Medicine Board of Directors, American Academy of Sleep Medicine Board of Directors. Clinical use of a home sleep apnea test: an American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med.* 2017; 13(10): 1205–1207, doi: 10.5664/jcsm.6774, indexed in Pubmed: 28942762.
17. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Screening for obstructive sleep apnea in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017; 317(4): 415–433, doi: 10.1001/jama.2016.19635, indexed in Pubmed: 28118460.
18. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med.* 2007; 3(7): 737–747, doi: 10.5664/jcsm.27032.
19. Mann EA, Nandkumar S, Addy N, et al. Study design considerations for sleep-disordered breathing devices. *J Clin Sleep Med.* 2020; 16(3): 441–449, doi: 10.5664/jcsm.8226, indexed in Pubmed: 31992406.
20. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005; 365(9464): 1046–1053, doi: 10.1016/S0140-6736(05)71141-7, indexed in Pubmed: 15781100.
21. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(7): 841–858, doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.069, indexed in Pubmed: 28209226.
22. Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation.* 2003; 108(1): 9–12, doi: 10.1161/01.CIR.0000072346.56728.E4, indexed in Pubmed: 12847053.
23. Huang Z, Zheng Z, Luo Y, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in acute coronary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2017; 21(1): 217–226, doi: 10.1007/s11325-016-1398-9, indexed in Pubmed: 27549104.
24. Jia S, Zhou YJ, Yu Yi, et al. Obstructive sleep apnea is associated with severity and long-term prognosis of acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol.* 2018; 15(2): 146–152, doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.005, indexed in Pubmed: 29662508.
25. Koo CY, Aung AT, Chen Z, et al. Sleep apnoea and cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting. *Heart.* 2020; 106(19): 1495–1502, doi: 10.1136/heartjnl-2019-316118, indexed in Pubmed: 32423904.
26. Wang X, Zhang Y, Dong Z, et al. Effect of continuous positive airway pressure on long-term cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2018; 19(1): 61, doi: 10.1186/s12931-018-0761-8, indexed in Pubmed: 29636058.
27. Randerath W, Bonsignore MR, Herkenrath S. Obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome. *Eur Respir Rev.* 2019; 28(153): 180114, doi: 10.1183/16000617.0114-2018, indexed in Pubmed: 31366458.
28. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2016; 375(10): 919–931, doi: 10.1056/NEJMoa1606599, indexed in Pubmed: 27571048.
29. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(4): 300–305, doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.052, indexed in Pubmed: 23623910.
30. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, et al. Meta-analysis of continuous positive airway pressure as a therapy of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 2015; 116(11): 1767–1773, doi: 10.1016/j.amjcard.2015.08.046, indexed in Pubmed: 26482182.
31. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016; 37(38): 2893–2962, doi: 10.1093/eurheartj/ehw210, indexed in Pubmed: 27567408.
32. Garrigue S, Pépin JL, Defaye P, et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation.* 2007; 115(13): 1703–1709, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659706, indexed in Pubmed: 17353437.
33. Corral J, Mogollon MV, Sánchez-Quiroga MÁ, et al. Spanish Sleep Network, Spanish Sleep Network. Conventional polysomnography is not necessary for the management of most patients with suspected obstructive sleep apnea. Noninferiority, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196(9): 1181–1190, doi: 10.1164/rccm.201612-2497OC, indexed in Pubmed: 28636405.
34. Mlynczak M, Migacz E, Migacz M, et al. Detecting breathing and snoring episodes using a wireless tracheal sensor – a feasibility study. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2017; 21(6): 1504–1510, doi: 10.1109/JBHI.2016.2632976, indexed in Pubmed: 27913363.



# Waga wczesnego rozpoznania i leczenia obturacyjnego bezdechu podczas snu w grupie pacjentów obciążonych kardiologicznie

Karol Osłowski<sup>1</sup>, Wojciech Kukwa<sup>2</sup> , Daniel Śliż<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Klinika Otolaryngologii Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Szpital Czerniakowski w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Osłowski K, et al. The importance of early diagnosis and treatment of obstructive sleep apnoea in patients with cardiovascular disease. *Folia Cardiol.* 2021; 16(2): 91–96. DOI: 10.5603/FC.2021.0013. Należy cytować wersję pierwotną

## Streszczenie

Obturacyjny bezdech podczas snu (OSA) jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń oddychania we śnie. Nowe badania epidemiologiczne wskazują na dużo większe rozpowszechnienie schorzenia w ogólnej populacji niż wcześniej sądzono. Szczególną grupą chorych są pod tym względem pacjenci obciążeni chorobą układu sercowo-naczyniowego, wśród których OSA występuje zdecydowanie częściej niż w ogólnej populacji oraz może stanowić izolowany czynnik ryzyka rozwoju niektórych schorzeń kardiologicznych. W artykule omówiono metody diagnostyki OSA, epidemiologię w poszczególnych schorzeniach kardiologicznych oraz perspektywę rozwoju badań przesiewowych.

Słowa kluczowe: OSA, obturacyjny bezdech podczas snu, epidemiologia, diagnostyka, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, migotanie przedsionków, choroba wieńcowa

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 97–103

## Wstęp

Fizjologiczny sen ma fundamentalne znaczenie dla rozwoju, regeneracji, funkcjonowania układu nerwowego i utrwalania szlaków pamięciowych. Pomaga w utrzymaniu prawidłowego oczyszczania neuronów, co zapobiega późniejszym zwyrodnieniom układu nerwowego. Ma także wpływ na prawidłowe działanie układu krążenia, fizjologiczną grę hormonalną, wpływa na nastrój człowieka, a pośrednio oddziałuje na każdą komórkę ciała. Zaburzenia dotyczące snu są problemem wielodyscyplinarnym, przykuwającym coraz większą uwagę badaczy. Z jednej strony brak odpowiedniego snu może prowadzić do zmniejszenia produktywności oraz być przyczyną wypadków spowodowanych zaburzeniami koncentracji w ciągu dnia. Z drugiej strony zaburzona architektura

snu oraz niektóre jego patologie okazują się czynnikiem rozwoju poważnych chorób, takich jak nadciśnienie tętnicze, miażdżyca, udar mózgu czy zawał serca ([1]).

Jedną z najpoważniejszych patologii dotyczących snu są zaburzenia oddychania. Termin ten zawiera w sobie szereg stanów, których wspólnym mianownikiem są różnego stopnia zaburzenia wentylacji. Według wytycznych *American Academy of Sleep Medicine (AASM)* uaktualnionych w 2017 roku można wyróżnić takie jednostki chorobowe, jak: obturacyjny bezdech podczas snu (OSA, *obstructive sleep apnoea*), centralny bezdech podczas snu (CSA, *central sleep apnoea*), oddech Cheyne'a-Stokesa oraz zespół hipowentylacji pęcherzyków płucnych [2].

Obturacyjny bezdech podczas snu jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń oddychania we śnie.

Adres do korespondencji: lek. Karol Osłowski, III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Bursztynowa 2, 04–749 Warszawa, e-mail: k.p.oslowski@gmail.com

Charakteryzuje się on licznymi epizodami całkowitego zapadania lub zwężania się światła górnych dróg oddechowych przy braku upośledzenia funkcji mięśni oddechowych. W efekcie dochodzi do znacznego ograniczenia lub całkowitego wstrzymania przepływu powietrza w drogach oddechowych. Takim epizodom towarzyszy zazwyczaj obniżenie wysycenia tlenem krwi tętniczej proporcjonalnego do długości bezdechu i stopnia obturacji dróg oddechowych. W reakcji na hipoksję dochodzi do wzmożonej pracy mięśni oddechowych w celu „przełamania” zwiększonego oporu dróg oddechowych, co zazwyczaj kończy się krótkim, nieświadomym, wybudzeniem ze snu. Niezbędne do rozpoznania OSA jest występowanie bezdechów lub spłyceń oddychania trwających co najmniej 10 s w liczbie 5 na godzinę snu. Liczbę epizodów (bezdechów i spłyceń oddechu) na godzinę określa się jako wskaźnik bezdechów i spłyconych oddechów (AHI, *apnoea-hypopnoea index*). Na podstawie tego wskaźnika można wyróżnić łagodny (AHI od 5 do < 15), średni (AHI od 15 do < 30) oraz ciężki OSA (AHI  $\geq$  30). Obecnie spłyconie oddychania z towarzyszącym wybudzeniem również wlicza się do AHI. Do oszacowania stopnia zaawansowania choroby służą również skale do oceny senności w ciągu dnia, na przykład *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), ale z powodu niskiej czułości ich przydatność w praktyce klinicznej jest coraz mniejsza.

Dane epidemiologiczne są mało precyzyjne, prawdopodobnie ze względu na słabą dostępność diagnostyki oraz niewystarczającą świadomość problemu – zarówno wśród pacjentów, jak i lekarzy. Na podstawie przeprowadzonych badań epidemiologicznych częstość występowania umiarkowanej i ciężkiej postaci zespołu w populacji ogólnej szacuje się na 6–17%, natomiast postać łagodna może dotyczyć nawet do 38% populacji [3]. Problem ten dotyczy średnio 22% mężczyzn i 17% kobiet we wszystkich grupach wiekowych [4]. Natomiast w szwajcarskim badaniu *HypnoLaus*, przeprowadzonym w dużej populacji (3043 uczestników), rozpowszechnienie umiarkowanych i ciężkich zaburzeń oddychania podczas snu (AHI  $\geq$  15) wynosiło 23,4% wśród kobiet i 49,7% wśród mężczyzn [5]. Mężczyźni w młodym wieku chorują 2–3-krotnie częściej niż kobiety, a chorobowość zwiększa się z wiekiem. Poza wiekiem i płcią męską do czynników ryzyka rozwoju OSA zalicza się również otyłość, obwód szyi 43 cm i więcej u mężczyzn oraz 40 cm i więcej u kobiet, a także nieprawidłowości anatomiczne twarzoczaszki i górnych dróg oddechowych. Do czynników ryzyka o słabiej udowodnionym związku z OSA należą również palenie papierosów oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń oddychania we śnie. Alkohol, leki nasenne i miorelaksacyjne mogą nasilać zaburzenia oddychania podczas snu, ale dotychczas nie udowodniono ich roli w rozwoju OSA.

Większe rozpowszechnienie niż w populacji ogólnej obserwuje się również w niektórych grupach pacjentów, zwłaszcza chorujących na zastoinową niewydolność serca

[6], nadciśnienie tętnicze [7], migotanie przedsionków [8], cukrzycę typu 2 [9] i otyłość, schyłkową niewydolność nerek [10] oraz przewlekłe choroby płuc, a także w takich fizjologicznych stanach, jak ciąża [11].

Objawy OSA klasycznie dzieli się na występujące w nocy oraz w trakcie dnia. Do objawów nocnych zalicza się głośne i nieregularne chrapanie, obecność bezdechów podczas snu (zaobserwowana np. przez partnera/partnerkę chorego), koszmary senne, częste wybudzenia, trudności w zasypianiu, nadmierną potliwość i nykturię oraz napady duszności w trakcie snu. W trakcie dnia chorzy mogą być niewyspani i nadmiernie senni (nawet po pozornie przespanej nocy), mogą obserwować osłabienie funkcji poznawczych, osłabienie libido i potencji, bóle gardła, wysychanie śluzówek, skłonność do depresji. Jak wspomniano wyżej, OSA często towarzyszy niektórym stanom chorobowym, ale może być również odpowiedzialny za ich rozwój. Obturacyjny bezdech podczas snu jest potwierdzonym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym udaru mózgu, choroby niedokrwiennej serca oraz nadciśnienia tętniczego. Przewlekła, przerywana hipoksja może prowadzić do aktywacji układów adrenergicznego i leptynergicznego [12], a w konsekwencji – do zaburzeń metabolicznych i takich powikłań, jak cukrzyca, otyłość i dyslipidemia, niezależnie od wyjściowej otyłości [13]. Mężczyźni z OSA zdecydowanie częściej doświadczają również zaburzeń erekcji [14]. Pogarszając zdolności poznawcze, OSA negatywnie wpływa na zdolności psychofizyczne kierowców, dlatego w dyrektywie Unii Europejskiej z 2014 roku OSA uznano za jeden z najważniejszych czynników ryzyka wypadków samochodowych [15].

W ocenie pacjenta z podejrzeniem OSA lekarz powinien uwzględnić dokładny wywiad dotyczący snu i jego zaburzeń oraz wykonać pełne badanie przedmiotowe układów oddechowego, krwionośnego i nerwowego. Jeśli pacjent zgłasza objawy mogące świadczyć o występowaniu zaburzeń oddychania podczas snu i obecne są czynniki ryzyka, to pacjent powinien zostać skierowany na pełną diagnostykę. W przypadku OSA obejmuje ona kwestionariusze i skale kliniczne służące do subiektywnej oceny nocnych i dziennych objawów oraz badanie rejestrujące zaburzenia oddychania podczas snu. Kliniczne skale oceny bez badania rejestrującego zaburzenia oddychania w trakcie snu nie wystarczają, by rozpoznać OSA. Od lat „złotym standardem” w postępowaniu diagnostycznym jest badanie polisomnograficzne (PSG), które musi być przeprowadzane w warunkach klinicznych, pod nadzorem personelu medycznego. Wraz z rozwojem technologii na rynku pojawiły się również przenośne urządzenia do monitorowania zaburzeń oddychania podczas snu (PM, *portable monitoring*; HSAT, *home sleep apnoea testing*). Ze względu na prostszą konstrukcję i znacznie łatwiejszą dostępność są wartościowymi narzędziami w diagnostyce OSA i w określonych przypadkach są wystarczające, by dokonać rozpoznania. *American Academy*

of Sleep Medicine zaleca badanie PSG lub odpowiednim urządzeniem przenośnym u pacjentów bez ciężkich powikłań, u których na podstawie objawów i wywiadu podejrzewa się umiarkowany lub ciężki OSA [16]. Natomiast badanie PSG jest preferowane u pacjentów z istotną chorobą serca, płuc, chorobami nerwowo-mięśniowymi, bezsennością oraz przewlekłe przyjmujących leki opioidowe. Obecnie urządzenia przenośne nie są również zalecane do badań przesiewowych ani do badań u pacjentów bez objawów świadczących o OSA. W niedawno opublikowanej metaanalizie danych [17] podano w wątpliwość czułość i przydatność kliniczną wszystkich dostępnych metod przesiewowych dotyczących OSA u bezobjawowych pacjentów. Towarzystwa amerykańskie na dzień pisania artykułu nie zalecają przesiewowego badania u pacjentów niezgłaszających objawów.

Wśród badań wykorzystywanych w diagnostyce zaburzeń oddychania można wyróżnić:

- PSG klasyczną nadzorowaną podczas całej nocy i wykonywaną w pracowni snu;
- PSG niedozorowaną ze wszystkimi kanałami potrzebnymi do oceny struktury snu i oddychania;
- badania wykonywane za pomocą aparatów, które monitorują co najmniej trzy zmienne fizjologiczne, tj. wysiłek oddechowy, przepływ powietrza przez górne drogi oddechowe oraz utlenowanie krwi, bez oceny struktury snu (w tym wspomniane wcześniej HSAT);
- pozostałe badania, podczas których rejestruje się nie więcej niż dwie zmienne fizjologiczne.

Z powyższych badań tylko klasycznej, nadzorowanej PSG nie można wykonać ambulatoryjnie, pozostałe badania mogą być wykonane również w domu pacjenta (PM, HSAT). Do przeprowadzenia badania PSG służy odpowiednia pracownia, w której pacjent pozostaje na noc i jest pod stałym nadzorem personelu medycznego. Badanie polisomnograficzne polega na ciągłej, jednoczasowej obserwacji i zapisie różnych procesów fizjologicznych występujących w trakcie snu. W jego skład wchodzi: elektroencefalografia (EEG), elektrookulografia (EOG), elektromiografia (EMG), elektrokardiografia (EKG), badanie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, pomiar wysiłku oddechowego oraz wysycenia krwi tętniczej tlenem. Badanie to jest obecnie „złotym standardem” w rozpoznawaniu OSA. Może również służyć do odpowiedniego dobrania parametrów leczenia metodą stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airway pressure*) oraz do kontroli po zastosowanym leczeniu.

Przenośne urządzenia (PM, HSAT), służące do monitorowania od jednego do kilku parametrów, również się stosuje w diagnostyce OSA. Urządzenia te zasadniczo różnią się stopniem złożoności i liczby analizowanych parametrów, ale ich wspólnymi cechami w porównaniu z klasyczną PSG pozostają niższa cena, większa dostępność oraz wygoda pacjenta (brak konieczności nocowania w placówce medycznej). Mogą być alternatywą dla

badania PSG w diagnostyce pacjentów bez ciężkich powikłań, z wywiadem i objawami świadczącymi o OSA. Diagnostykę za pomocą HSAT proponuje się również pacjentom wymagającym pilnego rozpoznania i rozpoczęcia leczenia przy braku dostępu do badania PSG. Według wytycznych AASM urządzenia przenośne niewymagające nadzoru personelu medycznego wystarczają, by dokonać rozpoznania u pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem OSA umiarkowanego i ciężkiego stopnia już przed badaniem. Nie zwalniają one jednak z wszechstronnej oceny snu przez lekarza specjalistę. Ponadto z diagnostyki metodami HSAT są wykluczeni pacjenci z ciężkimi chorobami współistniejącymi [18].

Ze względu na szerokie rozpowszechnienie OSA w populacji ogólnej oraz domniemane duże niedoszacowanie problemu w 2020 roku sześć największych amerykańskich towarzystw zajmujących się zaburzeniami oddychania w trakcie snu opracowało wspólny dokument, w którym podjęto próbę ujednoczenia nomenklatury oraz zestawienia urządzeń HSAT z klasyczną PSG oraz ich miejsca we współczesnej diagnostyce zaburzeń oddychania w trakcie snu i próbach klinicznych [19]. Zdaniem ekspertów urządzenia HSAT mogą być użyteczne w diagnostyce OSA. W próbach klinicznych służących ocenie tego typu urządzenia profil badanych pacjentów powinien być jak najbardziej zbliżony do profilu docelowej grupy chorych mogących skorzystać na takiej diagnostyce. Członkowie panelu ocenili również, jakie parametry powinny mierzyć urządzenia HSAT. Są to niewątpliwie saturacja oraz dodatkowo przepływ powietrza przez nos lub ciśnienie w jamie nosowej, tętno oraz pomiar wysiłku oddechowego. Zauważono jednak, że dokładna liczba i jakość kanałów pomiaru powinna zależeć od badanego zagadnienia klinicznego. Każda technologia badania, jeśli zostanie odpowiednio zweryfikowana z badaniem PSG, może się okazać samodzielnie skuteczna w diagnostyce określonych zaburzeń oddychania w trakcie snu.

### **Obturacyjny bezdech podczas snu a schorzenia kardiologiczne**

Dane z dużych badań epidemiologicznych sugerują, że OSA stanowi samodzielnie istotny czynnik rozwoju i progresji takich chorób układu sercowo-naczyniowego, jak nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, choroba wieńcowa oraz różnego rodzaju arytmie z migotaniem przedsionków na czele. Szczególnie wśród mężczyzn OSA o ciężkim przebiegu znacznie zwiększa ryzyko zarówno śmiertelnych, jak i niezakończonych zgonem incydentów sercowo-naczyniowych, a leczenie metodą CPAP istotnie redukuje to ryzyko [20].

Obturacyjny bezdech podczas snu ma szkodliwy wpływ na układ krążenia w kilku mechanizmach jednocześnie — mechanicznym, chemicznym, neurohumoralnym oraz w wyniku reakcji zapalnej. Bezpośrednimi skutkami wzmożonego napędu oddechowego przy zablokowanych drogach

oddechowych są spadek ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej, niedotlenienie oraz wybudzenie ze snu. „Ujemne” ciśnienie działające wewnątrz klatki piersiowej powoduje zwiększenie obciążenia następczego lewej komory serca, rozciąganie ścian przedsionków oraz wzrost zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, co może upośledzać frakcję wyrzutową. Działaniem na mechanoreceptory ścian przedsionków oraz rozciąganiem ich ścian tłumaczy się częstsze występowanie migotania przedsionków u chorych z OSA. Odruchowe wzmoczenie napięcia układu współczulnego zwiększa zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen w momencie upośledzonej wymiany gazowej i hipoksemii, co może wywoływać objawy niedokrwienia mięśnia sercowego. Ponadto OSA jest kojarzony ze wzmocnionym stresem oksydacyjnym oraz inicjacją kaskady stanu zapalnego związanej ze śródbłonkiem naczyniowym [21].

W badaniach obserwacyjnych z użyciem zarówno PSG, jak i urządzeń przenośnych stwierdzono większe rozpowszechnienie OSA wśród pacjentów z niewydolnością serca z upośledzoną frakcją wyrzutową niż w populacji ogólnej (53% vs. 12%) [6]. Zaburzenia czynności skurczowej serca korelują ze stopniem OSA i częściej występują w postaciach umiarkowanej i ciężkiej. Interesujące jest spostrzeżenie, że u pacjentów z OSA i niewydolnością serca dzienne objawy OSA są mniej nasilone, a ESS jest w ich przypadku mało praktyczna. Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością serca i zachowaną frakcją wyrzutową są mniej dostępne. Natomiast w badaniach obserwacyjnych udowodniono, że terapia CPAP obniża aktywność współczulną, ciśnienie tętnicze i punktację w ESS oraz poprawia funkcję skurczową lewej komory, co może pośrednio zmniejszać ryzyko ponownej hospitalizacji i zgonu [6].

Chorych z ciężkim OSA cechuje zwiększone ryzyko nocnego niedokrwienia mięśnia sercowego. Obecność zaburzeń oddychania i znacznej desaturacji powoduje prawie 2-krotny wzrost ryzyka nagłej śmierci sercowej, niezależnie od innych czynników ryzyka. Pacjenci z OSA najczęściej umierają z powodu nagłej śmierci sercowej między 24:00 a 6:00 rano [21]. Dowody z badań epidemiologicznych wskazują, że OSA – poza wpływem na czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca (nadciśnienie tętnicze, rozwój miażdżycy) – może stanowić niezależny czynnik ryzyka choroby wieńcowej [22]. Dokładny mechanizm tego zjawiska nie został jeszcze wyjaśniony, ale najbardziej prawdopodobna wydaje się etiologia zapalna. Szacuje się, że ryzyko łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego OSA wśród pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym wynosi odpowiednio 69%, 43% i 25% [23]. Zasadne więc wydaje się wdrożenie diagnostyki u pacjentów z tej grupy ze względu na gorsze rokowanie w przypadku braku leczenia OSA [24]. W niedawnym badaniu przeprowadzonym w grupie ponad tysiąca pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową zakwalifikowanych do pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*) [25]

również wykazano rozpowszechnienie umiarkowanej i ciężkiej postaci OSA sięgające 50,9% w tej grupie chorych. W badaniu dowiedziono również, że w grupie pacjentów z chorobą wieńcową OSA jest samodzielnym czynnikiem ryzyka wystąpienia dużych incydentów sercowo-naczyniowych, w tym zgonu.

W 2018 roku opublikowano wyniki metaanalizy, w której oceniano jako punkt końcowy główne groźne powikłania kardiologiczne (MACE, *major adverse cardiac events*), w tym śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu, powtórna potrzebę rewaskularyzacji naczyń wieńcowych oraz hospitalizacje z powodu niewydolności serca [26]. Przeanalizowano dziewięć badań, w tym dwa badania z randomizacją. Leczenie CPAP wiązało się ze znacząco niższym ryzykiem wystąpienia MACE w badaniach obserwacyjnych, ale dane te nie potwierdziły się w badaniach randomizowanych. Leczenie pacjentów z OSA i towarzyszącą chorobą wieńcową ma potencjał obniżania ryzyka ponownego incydentu sercowo-naczyniowego, ale rola CPAP w prewencji wtórnej zawału serca jest obecnie tematem dyskusji ze względu na brak spodziewanych rezultatów w badaniach z randomizacją [27]. Opublikowane w 2016 roku wyniki badania SAVE [28] wskazują nawet, że terapia CPAP redukuje natężenie chrapania, senność w ciągu dnia i poprawia jakość życia oraz nastrojów, ale nie ma większego wpływu na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych niż standardowa opieka medyczna. Wątpliwości te mogą zostać rozwiązane dopiero po przeprowadzeniu szerokich badań epidemiologicznych pod kątem występowania OSA w grupie pacjentów z chorobą wieńcową.

W licznych badaniach przeprowadzanych przez lata w Europie, Stanach Zjednoczonych i Australii udowodniono związek OSA z rozwojem nadciśnienia tętniczego. Bezdech i hipoksja przez wspomniane powyżej mechanizmy powodują aktywację układu współczulnego i skoki ciśnienia tętniczego, które z czasem przybierają formę przewlekłego nadciśnienia. W prospektywnym badaniu wśród uczestników *Wisconsin Sleep Cohort Study* wykazano po 4-letnim okresie obserwacji, z uwzględnieniem wpływu wieku, płci, budowy ciała oraz stosowania używek, takich jak alkohol i papierosy, że pacjenci z OSA w stopniu umiarkowanym i ciężkim byli obciążeni odpowiednio 2- i 3-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego niż osoby zdrowe [7]. Obturacyjny bezdech podczas snu jest więc niezależnym czynnikiem rozwoju nadciśnienia tętniczego, a stopień zaburzeń oddychania koreluje z ryzykiem nadciśnienia. Szczególnie duże ryzyko OSA dotyczy pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym, którzy stanowią nawet kilkanaście procent pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia. Biorąc pod uwagę liczbę chorych na nadciśnienie tętnicze w Polsce, chorzy na nadciśnienie oporne mogą stanowić nawet milion osób potencjalnie wymagających diagnostyki i leczenia OSA.



Kolejną patologią związaną z OSA są arytmie. Na podstawie badań z użyciem PSG zauważono, że pacjenci z OSA częściej niż chorzy bez tego schorzenia doświadczają nocnych arytmii. Częstość migotania przedsionków u osób z OSA szacuje się na około 4,8% wyższą niż w populacji ogólnej [8]. Diagnostyka zaburzeń oddychania wydaje się wskazana również w tej grupie pacjentów. Według danych z randomizowanych badań u pacjentów leczonych CPAP z powodu OSA średnie wartości rytmu serca (HR, *heart rate*) były niższe, a liczba przedwczesnych pobudzeń komorowych w trakcie snu – mniejsza. Stosowanie CPAP wiąże się również ze znaczną redukcją nawrotów migotania przedsionków nawet po leczeniu ablacynym lub kardiowersji elektrycznej [29]. W metaanalizie danych z 2015 roku dowiedziono, że leczenie CPAP u pacjentów po wcześniejszej interwencji z powodu migotania przedsionków redukowało ryzyko nawrotu o 44% [30]. Obecnie OSA uznaje się za czynnik ryzyka nawrotu migotania przedsionków i wdrożenie diagnostyki OSA jest zalecane w prewencji wtórnej tej arytmii [31]. W ostatnich latach spostrzeżono również, że różne choroby układu sercowo-naczyniowego prowadzące do konieczności implantacji układu stymulującego serce wiążą się ze współwystępowaniem niezdiagnozowanego OSA. W wieloośrodkowym badaniu oceniano pacjentów z wszczepionym układem stymulującym serce z powodu kardiomiopatii, bloku przedsionkowo-komorowego lub choroby węzła zatokowego – wyjściowo wszyscy pacjenci byli nieświadomi swoich zaburzeń oddychania podczas snu. Na podstawie PSG obturacyjny bezdech podczas snu stwierdzono łącznie aż u 59% badanych, z których u ponad 21% AHI wynosił ponad 30 [32]. To pokazuje, jak powszechne są zaburzenia oddychania podczas snu wśród pacjentów kardiologicznych i jak często mogą być nierozpoznawane przez lekarzy prowadzących leczenie.

Obecnie w Polsce wskazaniem do skierowania pacjenta na badanie PSG są objawy zaburzeń oddychania podczas snu oraz dane z wywiadu lekarskiego. Wykonanie badania zaleca się również w szczególnych jednostkach chorobowych, na przykład w opornym nadciśnieniu tętniczym oraz w prewencji wtórnej migotania przedsionków u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka. Wykluczenie OSA u zawodowych kierowców i osób z objawami choroby lub sugestywnym wywiadem ubiegających się o prawo jazdy jest również elementem procesu diagnostyczno-orzeczniczego dopuszczającego do powyższych czynności. Do badania kwalifikuje lekarz zajmujący się badaniem snu – najczęściej jest to specjalista chorób płuc. Badania zaburzeń oddychania podczas snu nie ujęto bezpośrednio w wytycznych diagnostyki i leczenia opisanych wyżej schorzeń kardiologicznych, poza opornym nadciśnieniem tętniczym i prewencją wtórną migotania przedsionków. Jednak, biorąc pod uwagę tylko pacjentów chorujących

na to schorzenie (szacowane na 12–16% wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym), liczba potencjalnych pacjentów mogących odnieść korzyść zdrowotną z badania PSG przekracza milion. Pozostają jeszcze chorzy z innymi schorzeniami kardiologicznymi, pacjenci nieobciążeni kardiologicznie oraz badania wykonywane w ramach kontroli po leczeniu. Taka liczba PSG jest praktycznie niemożliwa do przeprowadzenia w polskim systemie ochrony zdrowia ze względów chociażby ekonomicznych. Z pomocą mogą jednak przyjść urządzenia przenośne oraz systemy HSAT. Są to rozwiązania tańsze, łatwiej dostępne oraz wygodniejsze dla pacjenta. W badaniach klinicznych potwierdza się również, że przy nieznacznie mniejszej czułości urządzenia HSAT są dużo bardziej efektywne kosztowo [33] i mogą być z powodzeniem używane do diagnostyki OSA. Przy braku możliwości szerokiego zlecenia badania PSG urządzenia przenośne wydają się przyszłością diagnostyki zaburzeń oddychania w trakcie snu.

Obturacyjny bezdech podczas snu jest zarówno przyczyną, jak i wspólnym mianownikiem wielu chorób kardiologicznych. Obecny stan wiedzy na temat tego schorzenia wskazuje na niewystarczające rozpoznawanie go w praktyce klinicznej oraz na słabą dostępność diagnostyki i specjalistycznego leczenia. W tym momencie wydaje się, że główną przyczyną powyższych problemów w polskim systemie ochrony zdrowia jest brak standaryzacji łatwo dostępnych i niedrogich urządzeń diagnostycznych, mogących odciążać opiekę specjalistyczną. Na rynku dostępne są już urządzenia wykorzystujące nowoczesne technologie do wykrywania zaburzeń oddychania podczas snu. Przykładem może być Clebre – bezprzewodowy czujnik akustyczny monitorujący zaburzenia oddychania podczas snu, który na bieżąco analizuje zapis zjawisk osłuchowych przy użyciu algorytmów sztucznej inteligencji [34]. Urządzenie nadaje się do użytku domowego, nie wymaga obecności personelu medycznego do obsługi, a wynik badania można przesłać do lekarza bezpośrednio po jego zakończeniu. W celu poprawy rozpoznawalności OSA niezbędne są jednak dalsze badania populacyjne służące ocenie skuteczności takich narzędzi, jak CLEBRE, w badaniach przesiewowych OSA w konkretnych subpopulacjach pacjentów kardiologicznych i nie tylko.

## Konflikt interesów

WK – zaangażowanie w *startup* Clebre, którego działalność badawczo-rozwojowa jest finansowana z grantu Szybka Ścieżka NCBR. Projekt współfinansowany przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój 2014–2020. Projekt realizowany w ramach konkursu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju: Szybka Ścieżka.



## Piśmiennictwo

- Lee-Chiong Jr TI. Sleep medicine: essentials and review. Oxford University Press, Oxford 2008.
- Kapur VK, Auckley D, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017; 13(03): 479–504, doi: 10.5664/jcsm.6506, indexed in Pubmed: 28162150.
- Senaratna CV, Perret J, Lodge C, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017; 34: 70–81, doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002.
- Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population – a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015; 7(8): 1311–1322, doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11, indexed in Pubmed: 26380759.
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(4): 310–318, doi: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0, indexed in Pubmed: 25682233.
- Khattak HK, Hayat F, Pamboukian SV, et al. Obstructive sleep apnea in heart failure: review of prevalence, treatment with continuous positive airway pressure, and prognosis. *Tex Heart Inst J.* 2018; 45(3): 151–161, doi: 10.14503/THIJ-15-5678, indexed in Pubmed: 30072851.
- Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000; 342(19): 1378–1384, doi: 10.1056/NEJM200005113421901, indexed in Pubmed: 10805822.
- Patel N, Donahue C, Shenoy A, et al. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: a systemic review. *Int J Cardiol.* 2017; 228: 967–970, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.137, indexed in Pubmed: 27914359.
- Muraki I, Wada H, Tanigawa T. Sleep apnea and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2018; 9(5): 991–997, doi: 10.1111/jdi.12823, indexed in Pubmed: 29453905.
- Voulgaris A, Marrone O, Bonsignore MR, et al. Chronic kidney disease in patients with obstructive sleep apnea. A narrative review. *Sleep Med Rev.* 2019; 47: 74–89, doi: 10.1016/j.smrv.2019.07.001, indexed in Pubmed: 31376590.
- Truong KK, Guilleminault C. Sleep disordered breathing in pregnant women: maternal and fetal risk, treatment considerations, and future perspectives. *Expert Rev Respir Med.* 2018; 12(3): 177–189, doi: 10.1080/17476348.2018.1432355, indexed in Pubmed: 29363362.
- Zakrzewska-Pniewska B, Kwieciński H. Powikłania neurologiczne u chorych na OBPS. *Pneumonol Alergol Pol* 2007;75. 2007; 75(Suppl 1): 62–64.
- Patinkin ZW, Feinn R, Santos M. Metabolic consequences of obstructive sleep apnea in adolescents with obesity: a systematic literature review and meta-analysis. *Child Obes.* 2017; 13(2): 102–110, doi: 10.1089/chi.2016.0248, indexed in Pubmed: 27936906.
- Kellesarian SV, Malignaggi VR, Feng C, et al. Association between obstructive sleep apnea and erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res.* 2018; 30(3): 129–140, doi: 10.1038/s41443-018-0017-7, indexed in Pubmed: 29795528.
- Siedlecka J, Rybacki M, Plywaczewski R, et al. [The management of obstructive sleep apnea syndrome in drivers – recommendations of the Polish Society Of Occupational Medicine, The Polish Respiratory Society, The Nofer Institute of Occupational Medicine in Lodz and The Polish Sleep Research Society]. *Med Pr.* 2020; 71(2): 233–243, doi: 10.13075/mp.5893.00927, indexed in Pubmed: 32118870.
- Rosen IM, Kirsch DB, Carden KA, et al. American Academy of Sleep Medicine Board of Directors, American Academy of Sleep Medicine Board of Directors. Clinical use of a home sleep apnea test: an American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med.* 2017; 13(10): 1205–1207, doi: 10.5664/jcsm.6774, indexed in Pubmed: 28942762.
- Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Screening for obstructive sleep apnea in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017; 317(4): 415–433, doi: 10.1001/jama.2016.19635, indexed in Pubmed: 28118460.
- Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med.* 2007; 3(7): 737–747, doi: 10.5664/jcsm.27032.
- Mann EA, Nandkumar S, Addy N, et al. Study design considerations for sleep-disordered breathing devices. *J Clin Sleep Med.* 2020; 16(3): 441–449, doi: 10.5664/jcsm.8226, indexed in Pubmed: 31992406.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005; 365(9464): 1046–1053, doi: 10.1016/S0140-6736(05)71141-7, indexed in Pubmed: 15781100.
- Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(7): 841–858, doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.069, indexed in Pubmed: 28209226.
- Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation.* 2003; 108(1): 9–12, doi: 10.1161/01.CIR.0000072346.56728.E4, indexed in Pubmed: 12847053.
- Huang Z, Zheng Z, Luo Y, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in acute coronary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2017; 21(1): 217–226, doi: 10.1007/s11325-016-1398-9, indexed in Pubmed: 27549104.
- Jia S, Zhou YJ, Yu Yi, et al. Obstructive sleep apnea is associated with severity and long-term prognosis of acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol.* 2018; 15(2): 146–152, doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.005, indexed in Pubmed: 29662508.
- Koo CY, Aung AT, Chen Z, et al. Sleep apnoea and cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting. *Heart.* 2020; 106(19): 1495–1502, doi: 10.1136/heartjnl-2019-316118, indexed in Pubmed: 32423904.
- Wang X, Zhang Y, Dong Z, et al. Effect of continuous positive airway pressure on long-term cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2018; 19(1): 61, doi: 10.1186/s12931-018-0761-8, indexed in Pubmed: 29636058.
- Randerath W, Bonsignore MR, Herkenrath S. Obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome. *Eur Respir Rev.* 2019; 28(153): 180114, doi: 10.1183/16000617.0114-2018., indexed in Pubmed: 31366458.
- McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2016; 375(10): 919–931, doi: 10.1056/NEJMoa1606599, indexed in Pubmed: 27571048.
- Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(4): 300–305, doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.052, indexed in Pubmed: 23623910.

30. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, et al. Meta-analysis of continuous positive airway pressure as a therapy of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 2015; 116(11): 1767–1773, doi: 10.1016/j.amjcard.2015.08.046, indexed in Pubmed: 26482182.
31. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016; 37(38): 2893–2962, doi: 10.1093/eurheartj/ehw210, indexed in Pubmed: 27567408.
32. Garrigue S, Pépin JL, Defaye P, et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation.* 2007; 115(13): 1703–1709, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659706, indexed in Pubmed: 17353437.
33. Corral J, Mogollon MV, Sánchez-Quiroga MÁ, et al. Spanish Sleep Network, Spanish Sleep Network. Conventional polysomnography is not necessary for the management of most patients with suspected obstructive sleep apnea. Noninferiority, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196(9): 1181–1190, doi: 10.1164/rccm.201612-24970C, indexed in Pubmed: 28636405.
34. Mlynczak M, Migacz E, Migacz M, et al. Detecting breathing and snoring episodes using a wireless tracheal sensor – a feasibility study. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2017; 21(6): 1504–1510, doi: 10.1109/JBHI.2016.2632976, indexed in Pubmed: 27913363.

# Role of loop diuretics in the treatment of acute heart failure

## Miejsce diuretyków pętlowych w leczeniu ostrej niewydolności serca

Oliwia Brycht , Jarosław Drożdż 

2<sup>nd</sup> Department of Cardiology, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

### Abstract

Loop diuretics are used as first-line medications in patients with heart failure as they result in symptomatic improvement related to relieving organ congestion. The recommendations regarding the use of loop diuretics are mostly based on expert opinion, without preference of specific drugs. Thus, the choice of optimal diuretic treatment strategy in acute heart failure requires knowledge about differences in the characteristics of loop diuretics available in Poland, furosemide and torasemide. Non-renal pleiotropic effects of torasemide should be also borne in mind. Clinically significant differences in the pharmacokinetics and biological effects of furosemide and torasemide have been reflected in multiple research studies and meta-analyses published in the recent several years. These studies provided consistent evidence for the good safety profile of torasemide, and its superior efficacy in regard to the improvement of exercise tolerance and reduced readmissions due to heart failure compared to furosemide. The effect of torasemide on mortality reduction in patients with heart failure, seen in some studies, requires further evaluation.

Key words: heart failure, loop diuretics, torasemide, furosemide, chronic kidney disease

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 104–111

### Heart failure

Heart failure is a clinical syndrome related to impaired pump function of the heart, resulting in an inadequate blood flow in relation to the tissue demand [1]. In the pathomechanism of decompensation in patients with heart failure, the major role is played by activation of the renin–angiotensin–aldosterone system, which initially serves as an adaptive mechanism to preserve adequate tissue perfusion and cardiac output. However, increased sympathetic activation, vasoconstriction, and excessive sodium and water retention ensue rapidly, which quickly leads to a significant worsening of heart failure symptoms. In the long-term, it leads to myocardial remodelling and fibrosis, translating to further disease progression [2]. The major factor leading to hospital presentation of patients with heart failure is organ congestion, defined as symptoms of extracellular fluid accumulation [3].

### Role of loop diuretics in the management of heart failure

Diuretics are used as first-line medications in patients with heart failure as they result in symptomatic improvement related to relieving organ congestion [4]. The European guidelines on the management of heart failure recommend diuretics to reduce dyspnoea and improve exercise tolerance in patients with symptoms of congestion (class of recommendation I, level of evidence B). In addition, diuretics should be considered to reduce the risk of hospital admission due to heart failure in patients with symptoms of congestion (class of recommendation IIa, level of evidence B) [1]. Although loop diuretics are first-line medications, the recommendations regarding their use are mostly based on expert opinion, without preference of specific drugs [5]. The choice of optimal diuretic treatment strategy in acute heart failure requires

Address for correspondence: Oliwia Brycht MD, II Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii, Kardiochirurgii i Chorób Naczyń, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Pomorska 251, 90–213 Łódź, Poland, e-mail: oliwia.brycht@gmail.com

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

knowledge about differences in the characteristics of loop diuretics available in Poland.

### Mechanism of action of loop diuretics

Loop diuretics available in Poland include furosemide and torasemide. Other drugs from this class, such as azosemide and bumetanide, are not available in Poland. The mechanism of action of loop diuretics involves inhibiting ATP-dependent sodium-potassium-2 chloride cotransporter (NKCC2) located on the luminal surface of the endothelial cells within the thick part of the ascending arm of the loop of Henle. Inhibition of this cotransporter blocks reabsorption of up to 25% of sodium filtered into the primary urine, and this effect is responsible for the most of the natriuretic effect of loop diuretics [6]. In addition, loop diuretics inhibit the same cotransporter at the apical membrane of the macula densa, stimulating renin secretion [7] and blocking the tubuloglomerular feedback [8] – these effects may contribute to preservation of the glomerular filtration rate [4]. Loop diuretics also inhibit the other isoform of this transporter, sodium-potassium-1 chloride cotransporter (NKCC1), which is expressed in the whole body. This effect results in an increased prostaglandin synthesis and venous smooth muscle relaxation, leading to increased venous pooling [9]. The NKCC1 isoform is also expressed in the hearing organ, and this local action of diuretics within the ear likely explains their ototoxicity [10]. Other adverse effects of diuretics include electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypomagnesaemia, hypocalcaemia, hyponatraemia, along with hyperuricaemia and dysglycaemia [5, 11].

### Comparison of pharmacokinetics of torasemide and furosemide

Furosemide was introduced to hospital practice in 1966 and it remains the most commonly used loop diuretic. Torasemide was introduced in the United States in 1993 [12].

Following oral administration, furosemide is characterized by limited and variable bioavailability, or the ratio of the absorbed drug to the dose administered orally. The average bioavailability of furosemide is 50% but it ranges from 10% to 100% [13]. Food intake delays furosemide absorption, reducing its peak blood level [4]. As the drug half-life is shorter than its rate of gastrointestinal absorption, it showed an absorption-limited pharmacokinetics [14] which means that the actual half-life following oral administration is longer than the half-life after intravenous administration. In patients with preserved renal function, furosemide administered intravenously is roughly twice more potent per mg compared to oral administration. However, with severe sodium retention in exacerbated chronic heart failure, a higher peak drug level may be required and intravenous

administration may be more effective compared to the oral dose [4]. Although intestinal mucosal oedema and slow blood flow in the duodenum present in heart failure usually do not affect the bioavailability of orally administered drugs, these factors do slow down their absorption, which reduces the peak blood level of the drug and may contribute to resistance to diuretics [15].

In contrast to furosemide, torasemide is characterized by higher and more stable bioavailability following oral administration (> 90%), which is much dependent on concomitant food intake and pH of the gastric contents [16]. Torasemide does not show intestinal absorption-limited pharmacokinetics, which is associated in higher equivalence of oral and intravenous doses [15]. The drug is metabolized in the liver to inactive metabolites, in contrast to furosemide which is mostly excreted by the kidneys [4]. Torasemide has a longer half-life (3–4 h) than furosemide (1.5–2 h). In heart failure, the half-life increases to 6 h for torasemide and 2.7 h for furosemide [13].

Loop diuretics are organic anions circulating in the form of complexes with plasma proteins (> 90%) which limits their distribution volume [4].

Selected pharmacokinetic properties of furosemide and torasemide are shown in Table 1 [16–18].

### Comparison of pharmacodynamics of torasemide and furosemide

The onset of action of furosemide and torasemide is within 10 minutes after intravenous administration. The initial observed effect is venous vasodilation [9]. Clinically, it reduces dyspnoea which is often the major complaint in patients with exacerbation of chronic heart failure. Later, these drugs induce diuresis secondary to NKCC2 inhibition in the nephron as described above [13].

Torasemide and furosemide differ in their potency. A double-blind randomized study published in 1986 which compared the diuretic effect of these two drugs showed a relative increase in urine volume by 68% with torasemide compared to furosemide. In addition, a reduction in diuresis at 12 hours after furosemide administration was observed, while this effect was not seen after administration of torasemide [17].

In contrast to furosemide, torasemide shows pleiotropic effects in organs other than the kidneys [16]. Initially, it was observed that torasemide results in lower urinary potassium excretion, an effect similar to that of mineralocorticoid receptor blockade [19]. Later, animal studies confirmed an anti-aldosterone effect of torasemide by blocking aldosterone binding to the mineralocorticoid receptor [20], inhibition of aldosterone secretion [21], and changes in the expression of genes participating in the pathomechanism of myocardial fibrosis [22]. These effects were not demonstrated for furosemide. The anti-aldosterone effect

**Table 1.** Comparison of selected pharmacokinetic properties of furosemide and torasemide (based on [16–18])

Parameter	Furosemide	Torasemide
Bioavailability following oral administration [%]	10–90 (interindividual variability)	80–90
Effect of food on complete absorption	Yes	No
Relative potency	1 ×	2 ×
Binding with plasma proteins [%]	95	99
Half-life in healthy individuals [h]	1.5–2	3–4
Half-life in chronic kidney disease [h]	2.8	4–5
Half-life in heart failure [h]	2.7	6
Duration of action after intravenous administration [h]	6–8	6–16
Onset of action after intravenous administration [min]	10	8
Peak level after oral administration [h]	1	1
Intravenous to oral dose equivalence ratio	2:1	1:1
Hepatic metabolism (%)	No	80%
Renal excretion	50% conjugates	Mainly in the form of inactive metabolites

**Table 2.** Comparison of selected pharmacodynamics properties of furosemide and torasemide (based on [16–18])

Parameter	Furosemide	Torasemide
Vasodilating effect preceding the diuretic effect	Yes	Yes
Reduction of kaliuresis	No	Yes
Activation of the renin–angiotensin–aldosterone system	Yes	No or minimal
Sympathetic activation	Yes	No

of torasemide in the comparative study with furosemide [23], which may reduce myocardial fibrosis, also translated to a dose-dependent improvement of clinical heart failure markers, such as natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters of left ventricular function. The anti-aldosterone component of the torasemide action may be associated with a reduced risk of hypokalaemia and hypomagnesaemia during intensive combined diuretic therapy [24]. Another advantage is absence of sympathetic activation during torasemide treatment [25]. In addition, torasemide may show benefits in regard to the risk of acute kidney injury. This property was shown in a meta-analysis of randomized studies comparing torasemide to other loop diuretics [26]. A protective effect on the kidney function may be due to an increased secretion of vasodilating prostacyclin, the effect that is more pronounced following torasemide administration compared to furosemide [27]. In addition, furosemide, but not torasemide, stimulates release of thromboxane, a physiological prostacyclin antagonist, in both patients with congestive heart failure and healthy controls [27]. Another possible benefit from the use of torasemide may be a lower risk of ototoxicity. In studies in cats, the dose resulting in a certain level of

hearing impairment in 50% of animals was slightly higher for torasemide compared to furosemide. Hearing impairment tended to improve following the acute phase. In addition, the major metabolite of torasemide did not exert an ototoxic effect even in large doses [28].

Selected pharmacodynamic properties of furosemide and torasemide are shown in Table 2 [16–18].

### Renal function and loop diuretics

The common effect of diuretics is a reduction of intravascular volume. A secondary effect is a return of extravascular fluid to restore intravascular volume excreted with urine, known as ‘refilling’ [18]. This effect allows gradual reduction of organ congestion, or fluid accumulation in the extravascular compartment – interstitial tissue and body cavities. Use of high-dose diuretic therapy, resulting in a reduction of intravascular volume, is associated with haemoconcentration which has been identified as a factor leading to transient renal function worsening [29]. The major cause of this problem is likely a disproportion between the diuresis rate and the refilling rate [18], resulting in relative hypovolemia and secondary neural activation accompanied



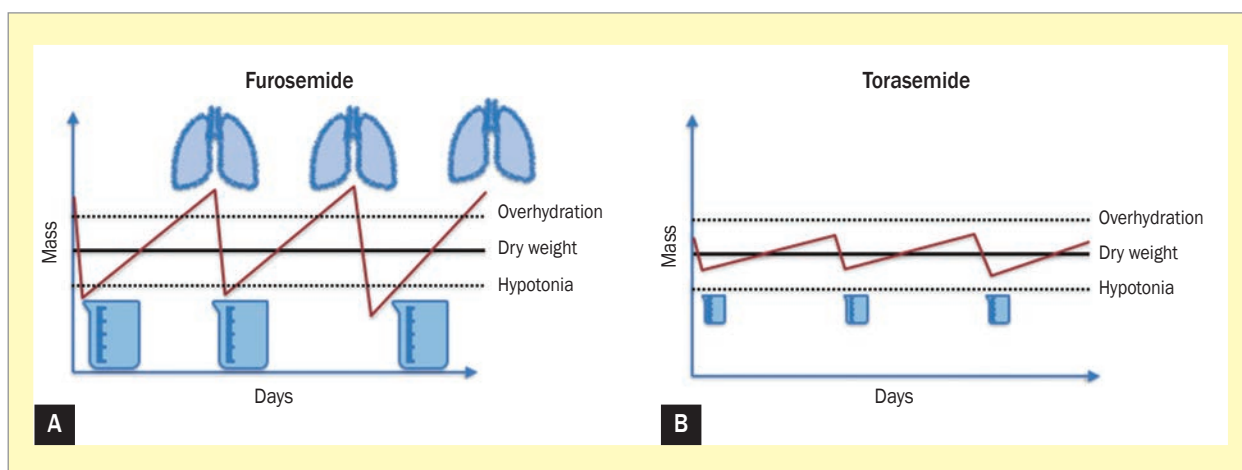


Figure 1A, B. Comparison of practical aspects of loop diuretic use

by arterial constriction, leading to a risk of peripheral organ ischaemia. One marker of relative hypovolemia and severe neuroactivation in heart failure is urea retention [30]. To counteract these processes, a concept has been advanced that the goal of safe therapy of congestion in heart failure should be to keep the diuresis rate during diuretic drug therapy at the level not exceeding the refilling rate [1, 31]. By extrapolating the experience from renal replacement therapy to diuretic treatment, it may be supposed that exceeding the refilling rate is more likely when ultrafiltration is too large over a short time, while the effectiveness of refilling should improve when ultrafiltration is extended over time [32]. Hence, prolonging the duration of a diuretic effect by the use of a long-acting diuretic, torsemide, administered in dosing intervals consistent with its duration of action, should be more effective in this regard [18]. Figure 1 shows practical aspects of furosemide and torsemide use, including episodic occurrence of the effects of profound diuresis following furosemide administration, which may contribute to symptomatic hypotension in the treated patients, and possible reduction in the urine output following cessation of the diuretic action, which may lead to clinically observed recurrent symptoms of congestion, for example in the pulmonary circulation.

When planning the management in a patient with heart failure, due attention should be paid to the phenomenon of diuretic resistance, which may occur in as many as 25–30% of patients with this clinical syndrome. The occurrence of the diuretic resistance phenomenon may be expected in patients with hypotension, chronic kidney disease, and atherosclerosis. The multiple underlying factors include changes in drug pharmacokinetics, hormonal dysregulation, and the cardiorenal syndrome. The management of patients with diuretic resistance includes sequential nephron blockade using diuretics from two different classes,

renal replacement therapy by ultrafiltration or peritoneal dialysis, and aspiration of peritoneal fluid in patients with increased intraabdominal pressure [33]. However, the most commonly used approach is to increase the doses of diuretics drugs to promote a negative fluid and sodium balance. Torsemide, which is characterized by a nearly unchanged half-life in the settings of impaired renal function [16], provides an effective dose-dependent increase in diuresis and natriuresis when used in high doses, even in patients with advanced chronic kidney disease. Two multi-centre clinical trials which compared high furosemide and torsemide doses in patients with end-stage renal disease undergoing haemodialysis showed a large increase in urine output and ion excretion in patients treated with 100 mg or 200 mg torsemide once daily orally. The oral daily torsemide dose of 200 mg resulted in a similar natriuretic effect compared to the oral furosemide dose of 500 mg, with more potent blood pressure-lowering effect of torsemide. Both torsemide and furosemide in these doses had no negative effect on the neurological status of patients treated with haemodialysis [34].

Torsemide 200 mg preparation is available in Poland for the treatment of patients with severe chronic kidney disease (creatinine clearance < 20 mL/min and/or serum creatinine level > 6 mg/dL). The indication for its use is the intent to preserve diuresis, and the presence of oedema, transudate, and high blood pressure in patients with severe renal failure, including dialyzed patients, if the residual diuresis exceeds 200 mL/day.

### Clinical studies comparing torsemide and furosemide

The extremely clinically important differences in the pharmacokinetic properties and biological effects of furosemide

and torasemide have been reflected in many research studies published in the last several years that evaluated the efficacy and safety of torasemide. The comparator in most of these studies was furosemide, a diuretic commonly used for many years.

In an open German study [35] in 1650 patients to compare the clinical efficacy of torasemide and furosemide, it was shown that torasemide resulted in the greatest improvement in exercise tolerance in patients with initially severe symptoms and/or those diuretic-naïve. Patients previously treated with a diuretic benefited from a switch to torasemide. No adverse effects on potassium, uric acid, and glucose levels were observed in the torasemide group. In that study, 95% of physicians and 93% of patients positively rated their experiences with torasemide treatment.

In a one-year open randomized study [36] in 234 patients that compared furosemide and torasemide, patients treated with torasemide had a lower rate of readmissions due to heart failure (17% vs. 32% in the furosemide group) and cardiovascular hospitalizations (44% vs. 59% in the furosemide group). In addition, patients treated with torasemide spent fewer days in hospital due to heart failure, and reported better improvement in terms of dyspnoea and fatigue. Reduction in hospitalization due to heart failure observed during torasemide therapy translates to a lower cost of treating patients with chronic heart failure despite a higher cost of drug acquisition [37, 38].

Nine-month open randomized study [39] in 237 patients with decompensated heart failure evaluated the quality of life of patients treated with torasemide or furosemide. Compared to furosemide, torasemide resulted in a significant symptom improvement [by at least one New York Heart Association (NYHA) class] and was associated with better treatment tolerance, lower number of micturiations at 3, 6, and 12 hours after dosing, and lower severity of urgency. Despite a milder, and thus more comfortable diuretic action profile, torasemide resulted in twice higher reduction in body weight that served as a surrogate measure of fluid overload.

The purpose of open, nonrandomized TORIC study [40] was to compare 1377 patients with NYHA class II–III heart failure who received oral treatment with torasemide 10 mg/day, furosemide 40 mg/day or other diuretics orally for 12 months in addition to standard heart failure therapy. Treatment safety and tolerance, mortality, NYHA functional class, and blood potassium level were evaluated every 3 months. Overall mortality was 51.5% lower ( $p < 0.05$ ), and cardiovascular mortality 59.7% lower ( $p < 0.05$ ) in the torasemide group. In addition, clinical improvement was noted more frequently in the torasemide group ( $p < 0.00017$ ). Treatment with torasemide was associated with less frequent adverse effects – potassium level below 3.5 mmol/L was noted in 12.9% of patients treated with torasemide, compared to 17.9% of patients treated with furosemide

( $p = 0.013$ ). In addition, potassium supplementation was required in only 3% of patients treated with torasemide, compared to 30% of patients treated with furosemide.

In a multicentre double-blind randomized study [41], 6-week therapy with torasemide 10 mg/day, torasemide 20 mg/day and furosemide 40 mg/day was compared in 70 patients with chronic heart failure who were previously treated with furosemide 40 mg/day for at least 2 weeks. A significant reduction in body weight was noted in all three groups but this effect was significantly greater in the torasemide 20 mg group at 4 and 6 weeks compared to furosemide and in the torasemide 10 mg group at 4 weeks compared to furosemide. At 6 weeks, the torasemide 20 mg group also showed significantly less severe oedema compared to furosemide ( $p = 0.001$ ).

Initial results of the Polish multicentre randomized TORNADO study were also reported [42]. This study was conducted in 40 patients with NYHA functional class II–IV previously treated with furosemide who were assigned to the treatment with equipotent torasemide dose or continuation of furosemide at the same dose. During the follow-up, 7 patients were hospitalized due to exacerbation of heart failure, including 3 patients in the torasemide group and 4 patients in the furosemide group. The combined endpoint evaluated at 3 months of treatment was defined as improved NYHA class, improvement by at least 50 m in the 6-minute walking test, and reduction of objectively evaluated congestion. This endpoint was reached by 94% of patients in the torasemide group and 58% of patients in the furosemide group ( $p = 0.03$ ), indicating an advantage of torasemide over furosemide in reducing congestion and heart failure symptoms as early as after 3 months of therapy.

The ongoing multicentre randomized TRANSFORM-HF study [43] should also be noted. This study will be conducted in the so far largest group of 6,000 patients hospitalized due to heart failure who will be randomized to oral furosemide or torasemide before the hospital discharge.

### Meta-analyses and systematic reviews comparing torasemide and furosemide

Meta-analyses of small randomized studies [44, 45] showed that compared to placebo, loop and thiazide diuretics increase exercise tolerance, reduce hospitalizations due to exacerbated heart failure, and even reduce the mortality risk by more than 70%. Due to a small number of deaths in the study groups, however, the results of these meta-analyses should be interpreted with caution.

A meta-analysis of randomized studies [46] comparing the efficacy of torasemide and furosemide in 471 patients with systolic heart failure showed that torasemide reduced hospitalizations due to heart failure and cardiovascular hospitalizations. In addition, a 14% reduction in

the total mortality in the torasemide group was noted but this effect was statistically not significant.

In a later meta-analysis of randomized studies [26] comparing the efficacy of torasemide with other loop diuretics in 2,647 patients, no differences in the overall and cardiovascular mortality were noted but fewer hospitalizations occurred in the torasemide group.

However, a dose-dependent association between loop diuretic use and the mortality risk was also noted in patients with advanced heart failure of ischaemic aetiology [47]. In contrast to these results, it was showed that a higher loop diuretic dose prescribed at discharge after a hospitalization due to exacerbated chronic heart failure with reduced ejection fraction reduced the risk of readmission within 30 days [48]. It is believed that the need to use a higher loop diuretic dose indicates a higher severity of heart failure but is not the cause for worse outcomes in these patients [49].

In the meta-analysis [50] of 19 studies (9 randomized controlled and 10 observational) published in 1996–2019 which included 19,280 patients with heart failure treated with torasemide and furosemide, with the mean follow-up of 15 months, a lower risk of hospitalization due to heart failure was shown in the torasemide group compared to furosemide (10.6% torasemide, 18.4% furosemide; odds ratio [OR] 0.72, 95% confidence interval [CI] 0.51–1.03,  $p = 0.07$ ). Torasemide use was associated with a significantly higher chance of improvement from NYHA class III–IV to class I–II (72.5% torasemide, 58% furosemide; OR 2.32, 95% CI: 1.32–4.1,  $p = 0.004$ ) and a lower risk of death due to cardiovascular causes (1.5% torasemide, 4.4% furosemide; OR 0.37, 95% CI: 0.20–0.66,  $p < 0.001$ ) compared

to furosemide. However, no reduction in the total mortality or adverse effects was shown.

In another meta-analysis [51] of 54 randomized controlled studies in 10,740 patients with heart failure, various diuretic treatment was compared. This study showed that compared to furosemide, torasemide treatment over 1.5–5.6 months of follow-up reduced oedema (relative risk 1.54, 95% CI: 1.01–2.35) and resulted in a greater reduction of blood natriuretic peptide levels. This study showed no differences between various diuretics in the rates of adverse effects involving various organs, and no differences in readmissions and mortality.

## Summary

Heart failure is a major challenge for modern cardiology, and also an important problem for healthcare management systems due to its large economic and social burden [52]. The most important limitation for widespread use of torasemide remains the lack of evidence from appropriately large, prospective, randomized, placebo-controlled studies. However, as performing such studies in patients with full-blown symptomatic acute exacerbated heart failure may not be possible, the optimal drug therapy must be guided by the available clinical study results and these suggest that in patients with acute exacerbated heart failure, torasemide is an appropriate alternative for commonly used furosemide. A wider use of torasemide, which is characterized by better pharmacological properties, a longer and more potent effect, and a documented reduction of the readmission rate, seems more appropriate from the clinical and economic perspective.

## Streszczenie

Leki moczopędne podaje się w farmakoterapii pierwszego rzutu u pacjentów z niewydolnością serca, ponieważ powodują poprawę objawową w zakresie zastojów narządowego. Podstawą zaleceń dotyczących stosowania diuretyków pętlowych są głównie opinie ekspertów, bez wskazania konkretnego leku. Wybór optymalnej strategii leczenia moczopędnego w ostrej niewydolności serca wymaga zatem od zespołu lekarskiego wiedzy na temat różnic we właściwościach i specyfice działania dostępnych na polskim rynku diuretyków pętlowych – furosemidu i torasemidu. Należy również pamiętać o plejotropowym działaniu torasemidu wykraczającym poza lokalizację nerkową. Istotne klinicznie różnice pod względem właściwości farmakokinetycznych i efektów biologicznych furosemidu i torasemidu znalazły odzwierciedlenie w wielu badaniach naukowych oraz metaanalizach opublikowanych w ostatnich kilkunastu latach. W badaniach tych konsekwentnie potwierdzano dobry profil bezpieczeństwa torasemidu, jak również wykazano większą skuteczność torasemidu w zakresie poprawy wydolności fizycznej u pacjentów oraz zmniejszenie częstości ponownych hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z furosemidem. Tematem dalszych dociekań pozostaje potwierdzenie w niektórych badaniach wpływ torasemidu na zmniejszenie śmiertelności u pacjentów z niewydolnością serca.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, diuretyki pętlowe, torasemid, furosemid, przewlekła choroba nerek

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 104–111

## References

- Ponikowski P, Voors AA, et al. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Pol.* 2016; 74: 1037–1147.
- Unger T, Li J. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2004; 5(Suppl 1): S7–10, doi: 10.3317/jraas.2004.024, indexed in Pubmed: 15526242.
- Martens P, Nijst P, Mullens W. Current approach to decongestive therapy in acute heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2015; 12(6): 367–378, doi: 10.1007/s11897-015-0273-5, indexed in Pubmed: 26486631.
- Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med.* 2017; 377(20): 1964–1975, doi: 10.1056/NEJMra1703100, indexed in Pubmed: 29141174.
- Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(2): 137–155, doi: 10.1002/ejhf.1369, indexed in Pubmed: 30600580.
- Somasekharan S, Tanis J, Forbush B. Loop diuretic and ion-binding residues revealed by scanning mutagenesis of transmembrane helix 3 (TM3) of Na-K-Cl cotransporter (NKCC1). *J Biol Chem.* 2012; 287(21): 17308–17317, doi: 10.1074/jbc.M112.356014, indexed in Pubmed: 22437837.
- Palmer LG, Schnermann J. Integrated control of Na transport along the nephron. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(4): 676–687, doi: 10.2215/CJN.12391213, indexed in Pubmed: 25098598.
- Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Nephron protection in diabetic kidney disease. *N Engl J Med.* 2016; 375(21): 2096–2098, doi: 10.1056/NEJMcibr1608564, indexed in Pubmed: 27959742.
- Oppermann M, Hansen PB, Castrop H, et al. Vasodilatation of afferent arterioles and paradoxical increase of renal vascular resistance by furosemide in mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007; 293(1): F279–F287, doi: 10.1152/ajprenal.00073.2007, indexed in Pubmed: 17494095.
- Delpire E, Lu J, England R, et al. Deafness and imbalance associated with inactivation of the secretory Na-K-2Cl co-transporter. *Nat Genet.* 1999; 22(2): 192–195, doi: 10.1038/9713, indexed in Pubmed: 10369265.
- Andries G, Yandrapalli S, Aronow WS. Benefit-risk review of different drug classes used in chronic heart failure. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 18(1): 37–49, doi: 10.1080/14740338.2018.1512580, indexed in Pubmed: 30114943.
- Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med.* 1998; 339(6): 387–395, doi: 10.1056/NEJM199808063390607, indexed in Pubmed: 9691107.
- Ellison DH. Clinical pharmacology in diuretic use. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14(8): 1248–1257, doi: 10.2215/CJN.09630818, indexed in Pubmed: 30936153.
- Hammarlund MM, Paalzow LK, Odland B. Pharmacokinetics of furosemide in man after intravenous and oral administration. Application of moment analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984; 26(2): 197–207, doi: 10.1007/BF00630286, indexed in Pubmed: 6723758.
- Vargo DL, Kramer WG, Black PK, et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 1995; 57(6): 601–609, doi: 10.1016/0009-9236(95)90222-8, indexed in Pubmed: 7781259.
- Buggey J, Mentz RJ, Pitt B, et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J.* 2015; 169(3): 323–333, doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.009, indexed in Pubmed: 25728721.
- Scheen AJ, Vancrombreucq JC, Delarge J, et al. Diuretic activity of torsemide and furosemide in chronic heart failure: a comparative double blind cross-over study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986; (31 Suppl): 35–42, doi: 10.1007/BF00541465, indexed in Pubmed: 3780838.
- Nowak J, Buczkowska M, Zbrojkiewicz E, et al. Torasemid w postaci doustnej w leczeniu ostrej niewydolności serca – doświadczenia ośrodka zabrzańskiego. *Opis przypadku. Med Fakt.* 2019; 3(44): 186–195.
- Ghys A, Deneff J, de Suray JM, et al. Pharmacological properties of the new potent diuretic torasemide in rats and dogs. *Arzneimittelforschung.* 1985; 35(10): 1520–1526, indexed in Pubmed: 4074407.
- Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M, et al. Anti-aldosterone effect of torasemide. *Eur J Pharmacol.* 1991; 205(2): 145–150, doi: 10.1016/0014-2999(91)90812-5, indexed in Pubmed: 1812004.
- Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W, et al. Torsemide inhibits aldosterone secretion in vitro. *Life Sci.* 1998; 63(3): PL45–PL50, doi: 10.1016/S0024-3205(98)00265-3, indexed in Pubmed: 9698054.
- Adam O, Zimmer C, Hanke N, et al. Inhibition of aldosterone synthase (CYP11B2) by torasemide prevents atrial fibrosis and atrial fibrillation in mice. *J Mol Cell Cardiol.* 2015; 85: 140–150, doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.05.019, indexed in Pubmed: 26047574.
- Yamato M, Sasaki T, Honda K, et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 2003; 67(5): 384–390, doi: 10.1253/circj.67.384, indexed in Pubmed: 12736474.
- Knauf H, Mutschler E, Velazquez H, et al. Torasemide significantly reduces thiazide-induced potassium and magnesium loss despite supra-additive natriuresis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65(5): 465–472, doi: 10.1007/s00228-009-0626-7, indexed in Pubmed: 19229529.
- Harada K, Izawa H, Nishizawa T, et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009; 53(6): 468–473, doi: 10.1097/FJC.0b013e3181a717f7, indexed in Pubmed: 19430310.
- Täger T, Fröhlich H, Seiz M, et al. READY: relative efficacy of loop diuretics in patients with chronic systolic heart failure—a systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *Heart Fail Rev.* 2019; 24(4): 461–472, doi: 10.1007/s10741-019-09771-8, indexed in Pubmed: 30874955.
- Liguori A, Casini A, Di Loreto M, et al. Loop diuretics enhance the secretion of prostacyclin in vitro, in healthy persons, and in patients with chronic heart failure. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999; 55(2): 117–124, doi: 10.1007/s002280050605, indexed in Pubmed: 10335906.
- Klinke R, Mertens M. Quantitative assessment of torasemide ototoxicity. *Arzneimittelforschung.* 1988; 38(1A): 153–155, indexed in Pubmed: 3370060.
- Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation.* 2010; 122(3): 265–272, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275, indexed in Pubmed: 20606118.
- Brisco MA, Coca SG, Chen J, et al. Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially reversible form of re-



- nal dysfunction in patients with decompensated heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(2): 233–239, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968230, indexed in Pubmed: 23325460.
31. Boyle A, Sobotka PA. Redefining the therapeutic objective in decompensated heart failure: hemoconcentration as a surrogate for plasma refill rate. *J Card Fail.* 2006; 12(4): 247–249, doi: 10.1016/j.cardfail.2006.01.011, indexed in Pubmed: 16679255.
  32. Koomans HA, Geers AB, Mees EJ. Plasma volume recovery after ultrafiltration in patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1984; 26(6): 848–854, doi: 10.1038/ki.1984.227, indexed in Pubmed: 6398383.
  33. Rahman R, Paz P, Elmassry M, et al. Diuretic resistance in heart failure. *Cardiol Rev.* 2021; 29(2): 73–81, doi: 10.1097/CRD.0000000000000310, indexed in Pubmed: 32282394.
  34. Kindler J. Torasemide in advanced renal failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1993; 7 Suppl 1: 75–80, doi: 10.1007/BF00877961, indexed in Pubmed: 8435381.
  35. Wittig T, Medert G. [Torasemide in patients with chronic heart failure. Results of clinical administration in general practice]. *Fortschr Med.* 1996; 114(3): 24–28, indexed in Pubmed: 8851785.
  36. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med.* 2001; 111(7): 513–520, doi: 10.1016/S0002-9343(01)00903-2, indexed in Pubmed: 11705426.
  37. Stroupe KT, Forthofer MM, Brater DC, et al. Healthcare costs of patients with heart failure treated with torasemide or furosemide. *Pharmacoeconomics.* 2000; 17(5): 429–440, doi: 10.2165/00019053-200017050-00002, indexed in Pubmed: 10977385.
  38. Spannheimer A, Goertz A, Dreckmann-Behrendt B. Comparison of therapies with torasemide or furosemide in patients with congestive heart failure from a pharmacoeconomic viewpoint. *Int J Clin Pract.* 1998; 52(7): 467–471, indexed in Pubmed: 10622087.
  39. Müller K, Gamba G, Jaquet F, et al. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV—efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail.* 2003; 5(6): 793–801, doi: 10.1016/S1388-9842(03)00150-8, indexed in Pubmed: 14675858.
  40. Cosín J, Díez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4(4): 507–513, doi: 10.1016/S1388-9842(02)00122-8, indexed in Pubmed: 12167392.
  41. Goebel KM. Six-week study of torsemide in patients with congestive heart failure. *Clin Ther.* 1993; 15(6): 1051–1059, indexed in Pubmed: 8111802.
  42. Balsam P, Ozierański K, Marchel M, et al. Comparative effectiveness of torasemide versus furosemide in symptomatic therapy in heart failure patients: Preliminary results from the randomized TORNADO trial. *Cardiol J.* 2019; 26(6): 661–668, doi: 10.5603/CJ.a2019.0114, indexed in Pubmed: 31909470.
  43. TRANSFORM-HF: ToRsemide compArisoN With furoSemide FORManagement of Heart Failure (TRANSFORM-HF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03296813> (March 15, 2021).
  44. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2002; 82(2): 149–158, doi: 10.1016/S0167-5273(01)00600-3, indexed in Pubmed: 11853901.
  45. Faris RF, Flather M, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(2): CD003838, doi: 10.1002/14651858.CD003838.pub3, indexed in Pubmed: 22336795.
  46. DiNicolantonio JJ. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiol.* 2012; 8(5): 707–728, doi: 10.2217/fca.12.54, indexed in Pubmed: 23013124.
  47. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2006; 97(12): 1759–1764, doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.072, indexed in Pubmed: 16765130.
  48. Woodruff AE, Kelley AM, Hempel CA, et al. Discharge diuretic dose and 30-day readmission rate in acute decompensated heart failure. *Ann Pharmacother.* 2016; 50(6): 437–445, doi: 10.1177/1060028016637385, indexed in Pubmed: 26956954.
  49. Parén P, Dahlström U, Edner M, et al. Association of diuretic treatment at hospital discharge in patients with heart failure with all-cause short- and long-term mortality: A propensity score-matched analysis from SwedeHF. *Int J Cardiol.* 2018; 257: 118–124, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.193, indexed in Pubmed: 29506681.
  50. Abraham B, Megaly M, Sous M, et al. Meta-analysis comparing torsemide versus furosemide in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2020; 125(1): 92–99, doi: 10.1016/j.amjcard.2019.09.039, indexed in Pubmed: 31699358.
  51. Eid PS, Ibrahim DA, Zayan AH, et al. Comparative effects of furosemide and other diuretics in the treatment of heart failure: a systematic review and combined meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2021; 26(1): 127–136, doi: 10.1007/s10741-020-10003-7, indexed in Pubmed: 32783109.
  52. Gierczyński J, Gryglewicz J, Karczewicz E. Niewydolność serca – analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2013.



# Why do not all patients with atrial fibrillation at high risk of thromboembolism receive oral anticoagulation?

Bernadetta Bielecka<sup>1</sup>, Iwona Gorczyca<sup>1,2</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Cardiology and Electrotherapy, Swietokrzyskie Cardiology Centre, Kielce, Poland

<sup>2</sup>Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

## Abstract

The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale is commonly used to assess the risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation (AF). Oral anticoagulants are recommended for the prevention of stroke in patients with AF with a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of  $\geq 2$  for men and  $\geq 3$  for women. There are known factors that have not been included in this scale, but they significantly increase the risk of thromboembolism. Not all patients with AF who are at high risk of thromboembolism receive anticoagulation therapy. This is mainly due to the contraindications to the use of drugs from this group.

Key words: atrial fibrillation, oral anticoagulants, stroke

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 112–118

## Introduction

Patients with atrial fibrillation (AF) are at significantly increased risk of thromboembolic complications. The presence of AF increases the risk of stroke by 5 times, and every 5<sup>th</sup> stroke can be attributed to this arrhythmia [1]. The risk of complications can be significantly reduced by the use of oral anticoagulants (OACs). Prophylaxis of thromboembolic complications depends on the risk of thromboembolism assessed using the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. Oral anticoagulants are recommended for the prevention of stroke in patients with AF with a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of 2 or more in men and 3 or more in women [2]. Prophylactic anticoagulation has been shown to be associated with a 60–70% reduction in the risk of thromboembolic complications and mortality [3].

## Non-classical risk factors for thromboembolic complications in patients with AF

The guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) recommend the use of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (Table 1)

in the assessment of thromboembolic risk in patients with AF [2]. In 2020, a different risk score for the assessment of thromboembolic complications was also proposed – the ABC scale, which includes: age, biomarkers and clinical history [4]. The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and ABC scores have the highest predictive value in predicting thromboembolic risk in patients with AF. According to the 2020 ESC guidelines, the CHA<sub>2</sub>D<sub>2</sub>-VASc score should be used to assess the risk of thromboembolism and to qualify patients for anticoagulation treatment.

However, there are other factors known that are not included in the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, but significantly increase the risk of thromboembolism. These factors include, but are not limited to, the type of AF, chronic kidney disease, and cancer. Piccini et al. [5] proved that in patients with non-valvular AF with a moderate to high risk of stroke, renal dysfunction is a strong predictor of stroke and systemic embolism, and concluded that the assessment of renal function should be included in the stratification of stroke risk in patients with AF. In the proposed R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> score, 2 points were added to the CHADS<sub>2</sub> score if the creatinine clearance (CrCl) was below 60 mL/min. Decreased CrCl

Address for correspondence: Bernadetta Bielecka MD, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, Poland, e-mail: bielecka.bernadetta@gmail.com

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

**Table 1.** Components of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (source [2])

	Risk factors and definition	Score	Definition
C	Congestive HF, symptomatic HF, moderate to severe LV dysfunction or HCM	1	Recent decompensated HF regardless of LVEF (HFrEF or HFpEF) or the presence (even asymptomatic) of moderate to severe LV systolic dysfunction in cardiac imaging
H	Hypertension	1	Resting blood pressure > 140/90 mm Hg in ≥ 2 measurements on different occasions or antihypertensive treatment
A	Age ≥ 75 years	2	2 points assigned for the age of > 75 years
D	Diabetes	1	Random venous blood glucose ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L) + symptoms Two fasting blood glucose measurements ≥ 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L) OGTT ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L)
S	Stroke/TIA/thromboembolism	2	History of stroke, systemic embolism or TIA
V	Vascular disease	1	Vascular disease defined as a history of myocardial infarction, atherosclerotic peripheral artery disease, atherosclerotic plaque in the aorta
A	Age of 65–74 years	1	1 point assigned for the age of 65–74 years
Sc	Sex category, female	1	Increases the risk in the presence of ≥ 1 other risk factor
	Maximum score	9	

HF – heart failure; LV – left ventricle; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; LVEF – left ventricular ejection fraction; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; OGTT – oral glucose tolerance test; TIA – transient ischemic attack

was a strong independent prognostic factor for stroke and systemic embolism; and was only surpassed by a previous stroke or transient ischemic attack. According to the R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> score, the reclassification rate increased by 6.2% compared to CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and by 8.2% compared to CHADS<sub>2</sub>. It can therefore be concluded that there is an independent association between renal impairment and an increased risk of stroke in patients with AF.

The relationship between the type of AF and stroke risk remains controversial. The CODE-AF registry has shown that paroxysmal AF may be associated with a lower incidence of stroke compared with non-paroxysmal AF. This was probably due to the fact that patients with persistent and permanent AF were older, had more comorbidities, and were prescribed anticoagulants much more often than patients with paroxysmal AF [6].

Many clinical risk factors for stroke, such as obstructive sleep apnea (OSA), are closely related to the components of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, but taking them into account does not improve its predictive value. The relationship between smoking or obesity and the risk of stroke in patients with AF is still controversial [7]. Overweight and obesity have been shown to be risk factors for ischemic stroke, thromboembolism and death in patients with AF. Various biomarkers, such as troponin, natriuretic peptides, and von Willebrand coefficient, have shown predictive value in the assessment of stroke risk in AF patients treated with OACs [8, 9]. The level of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) was significantly associated with the risk of thromboembolic events and cardiovascular mortality.

In addition, elevated levels of inflammatory markers such as interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) are reported to be associated with greater difficulty in maintaining sinus rhythm and with increased risk of cardiovascular events and AF mortality. It has also been shown that the concentration of D-dimer may be associated with the risk of stroke in AF. Anticoagulation treatment reduces the concentration of this biomarker in the majority of treated patients [8].

Echocardiographic parameters are also among the risk factors for thromboembolism in patients with AF. It has been reported that left ventricular systolic dysfunction assessed by transthoracic echocardiography may be a strong and independent prognostic factor for stroke in patients with AF. In contrast, left atrial diameter and mitral regurgitation are not associated with a higher risk of thromboembolic events in patients with AF [10]. Table 2 lists risk factors that are significant in the stratification of the risk of stroke and other thromboembolic complications, but are not included in the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score.

### Recommendations for thromboembolism prophylaxis in patients with AF at high risk of thromboembolic complications

Anticoagulation therapy is recommended in all patients with AF. Due to the fact that OACs significantly reduce the risk of stroke and mortality, the 2020 guidelines recommend considering the inclusion of OAC also in patients with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of 1 point (non-gender related), i.e. in

**Table 2.** Stroke risk factors not included in the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score in patients with atrial fibrillation (AF) (based on [10–13])

Echocardiographic parameters	Coagulation marker	Biomarkers	Others
LAV, LAVI	D-dimers	BNP	CKD
LVEF	Fibrinogen	CRP	Neoplastic disease
Atherosclerotic plaque in the aorta	PAI-1	IL-6	LAA fibrosis (MRI)
LAA dysfunction	TAT	Cardiac troponins T and I	AF type
LAA shape (TOE, CT, MRI)	von Willebrand factor		Smoking
LAA count (TOE, TAT, MRI)	Cystatin C		Hyperlipidemia
			Amyloidosis
			Metabolic syndrome

LAV – left atrium volume; LAVI – left atrium volume index; LVEF – left ventricular ejection fraction; LAA – left atrial appendage; TOE – transechophageal echocardiography; CT – computed tomography; MRI – magnetic resonance imaging; TAT – thrombin-antithrombin III complex; PAI-1 – plasminogen activator inhibitor 1; BNP – B-type natriuretic peptide; CRP – C-reactive protein; IL-6 – interleukin 6; CKD – chronic kidney disease

patients with an intermediate risk of thromboembolism [2]. High-risk patients with AF absolutely require OAC therapy. They are in a group particularly at risk of thromboembolic complications. It should also be mentioned that antiplatelet drugs cannot be used in the prophylaxis of thromboembolic complications in patients with AF [2].

In line with guidelines that have changed in recent years, patients at high risk of stroke have always required anticoagulation therapy. The 2010 guidelines recommended that obtaining at least 2 points in the CHADS<sub>2</sub> scale was an indication for the use of a vitamin K antagonist (VKA, vitamin K antagonist), 1 point allowed the choice between VKA and acetylsalicylic acid (ASA), while obtaining 0 points meant that there are no indications for anticoagulant treatment [14]. Guidelines, which have changed in recent years, have always indicated that patients at high risk of stroke required anticoagulation therapy. The guidelines from 2010 recommended that the CHADS<sub>2</sub> score of at least 2 was an indication for the use of a vitamin K antagonist (VKA), 1 point allowed the choice between VKA and acetylsalicylic acid (ASA), while obtaining 0 points indicated that there were no indications for anticoagulant treatment [14]. For the first time, attention was drawn to the possibility of using two groups of novel OACs (NOACs) – direct thrombin inhibitors (e.g. dabigatran) and oral factor Xa inhibitors (e.g. rivaroxaban) – as part of antithrombotic prevention in patients with AF. In 2012, the update of the 2010 guidelines was released; further evidence has emerged in favor of the new OACs [15]. It has been proven that ASA in the prevention of stroke may be harmful and there is no evidence confirming its effectiveness in the prevention of thromboembolic complications in patients with AF [16]. In the following years, studies were conducted that assessed OAC in patients with AF. They included mainly people at high risk of stroke [17, 18]. Men with a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of at least 2 points and women with a score of 3 have been shown to benefit from OAC. Vitamin K antagonists and NOACs have been found to be effective in the prevention

of stroke in patients with AF and to be safe for use [19]. The 2020 ESC Guidelines [2] once again provide strong evidence for the efficacy and safety of NOACs, the role of which has been significantly strengthened. Due to their effectiveness, safety profile and convenience of use, they are the drugs of first choice among OACs in the prevention of stroke in patients with AF, which is confirmed by large registers from recent years [20].

### Prophylaxis of thromboembolic complications in large registries

With new guidelines and research in AF, the approach to using oral anticoagulants has evolved. It is absolutely indicated in patients at high risk of thromboembolism. It should be noted that the use of OACs in daily practice has increased in recent years. According to the data from the registry of Ding et al. [21], in 2001–2004, OACs were used in only 23% of patients with a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS score of at least 2 points while in 2012–2016 these drugs were used in as much as 84.3% of such patients in the study performed by Cools et al. [22], which is similar to the data from the EORP-AF [23] and PREFER in AF [24] registers. The results presented by Cowan et al. [25] and Holt et al. [26] are similar and concern a specific time periods, i.e. 2009–2012 and 2007–2010, respectively, in which the use of OAC was 55% and 53%. The GLORIA-AF II registry [27] shows a significant use of OACs in high-risk patients (83.2%), which contrasts with the results of phase I trial, in which ASA was most frequently prescribed. In the GARFIELD-AF and ORBIT-AF II registries, the use of OACs was 69% and 87%, respectively, in patients with a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of at least 2 points, but with significant geographical heterogeneity [ranges of 31–93% (GARFIELD-AF) and 66–100% (ORBIT-AF II)] In patients with newly diagnosed AF, the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants increased over time to 43% in 2016 for GARFIELD-AF and 71% for ORBIT-AF II, while antiplatelet monotherapy decreased from

**Table 3.** The use of oral anticoagulants (OACs) in patients with atrial fibrillation (AF) at high risk of stroke in clinical trials (based on [20–32])

Study/author	When the study was conducted (years)	Proportion of patients treated with OA (%)
ORBIT AF II [20]	2011–2014	87
ATRIUM, Meinertz et al. [28]	2009	87
PREFER IN AF [24]	2012–2013	85.6
GARFIELD-AF/Cools et al. [22]	2012–2016	84.3
GLORIA AF II/Huisman et al. [27]	2011–2014	83.2
Chae et al. [29]	2006–2008	82
Krittayaphong et al. [30]	2014–2017	81.6
EORP-AF [23]	2013–2016	About 80
GARFIELD AF/Dalgaard et al. [31]	2010–2016	73.1
Raji et al. [32]	2007	67.8
Cowan et al. [25]	2009–2012	55
Holt et al. [26]	2007–2010	53
Ding et al. [21]	2001–2004	23

36% to 17% (GARFIELD-AF) and from 18% to 8% (ORBIT-AF I and II) [20]. Table 3 [20–32] presents the results of anticoagulation in the prevention of thromboembolic complications in patients with AF and high risk of stroke in individual registries.

### Limitations of anticoagulation in patients at high risk of thromboembolism

Restrictions on the use of OACs in patients at high risk of thromboembolism mainly concern contraindications to the use of drugs from this group. It is estimated that they occur in approximately 13% of patients. However, the ORBIT-AF study [33] found that they are often subjective and many patients who reported them received OACs, suggesting that the perceived benefit outweighed the potential risk of their use. In the study by Steinberg et al. [34] out of 26,684 patients with AF not treated with OAC, 8,283 (31%) had contraindications related to a high risk of bleeding, mainly abnormal blood counts – thrombocytopenia, anemia, hemoglobinopathies, neoplasms of the hematopoietic system and the lymphatic system (75%) or a history of gastrointestinal bleeding (40%). Contraindications to OAC therapy related to a high risk of bleeding are more common in elderly patients with AF. In the study by Polo García et al. [35], approximately 20% of patients with non-valvular AF did not receive anticoagulation. The main reasons were: refusal to monitor coagulation parameters by the patient (37.3%), high risk of bleeding (31.1%), uncontrolled hypertension (27.9%), and frequent falls (27.6%). In a study by Redfors et al. [36], out of 1,300,643 patients, 43,248 (3.3%) had contraindications to anticoagulant therapy and had not received OAC for the last 12 months or died in hospital.

The few absolute contraindications for taking OAC include active major bleeding (where its source must be identified and treated), comorbidities (e.g. severe thrombocytopenia < 50 platelets/L, severe anemia under diagnosis, etc.) or recent high-risk bleeding, such as intracerebral hemorrhage (ICH). In such cases, non-pharmacological options may be considered [2]. The limitations mainly apply to older people (over 90 years of age), patients with dementia, after a hemorrhagic stroke or bleeding, with extreme kidney and liver failure, and patients with cancer.

Regarding renal failure, none of the randomized trials of OAC use included patients with end-stage renal disease. Hemodialysis (HD) patients with AF have additional risk factors for stroke due to vascular disease, age, diabetes, and HD treatment. They are also at increased risk of serious bleeding from uremic platelet dysfunction. Anticoagulation treatment increases the risk of bleeding in patients with end-stage renal disease and HD-treated patients up to 10 times compared to warfarin-treated patients with normal renal parameters [37]. Arnson et al. [38] conducted an analysis assessing the safety of OAC use in patients with chronic kidney disease (CKD). The patients enrolled in the study were older and had more comorbidities. The group with the lowest rates of OAC treatment (27.6%) were patients with stages 4–5 of chronic renal failure (CRF). The use of OAC was associated with a reduced risk of stroke and ICH, regardless of the stage of CRF, and a reduced risk of death in patients with CRF in stages 1–3. The risk-benefit ratio of OAC in advanced CKD is a subject of ongoing debate and clinical consideration.

Patients with hepatic impairment may have a higher risk of bleeding with VKAs, while NOACs are associated with a lower risk of bleeding complications. In patients with a known cause of bleeding, preventive measures

should be taken and OAC therapy initiated as soon as possible, focusing on the greatest safety profile of the drug. Advanced liver disease increases the risk of bleeding and affects drug metabolism. Patients with active liver disease and AF are often excluded from clinical trials with OACs. This group of patients, especially those with abnormal blood clotting parameters, may be at greater risk of bleeding events. Kuo et al. [39] found, however, that in patients with cirrhosis, the benefit of reducing the risk of ischemic stroke with NOAC may outweigh the risk of bleeding, compared to the lack of treatment, which supports the use of these drugs.

Patients with cancer and AF are a special group in which anticoagulant therapy is used with caution. Recent analyzes [40, 41] clearly show that NOACs are safe and that compared to VKAs, they have fewer thromboembolic and bleeding complications. Vitamin K antagonists have a number of disadvantages that may particularly interfere with the therapy and treatment of neoplastic diseases. These include interactions with chemotherapy or other medications, food intolerance, and the need to stop treatment because of invasive procedures. Importantly, the risk of bleeding may be increased when using full doses of NOAC in patients with gastrointestinal neoplasms; therefore, special care should be taken in these patients [42].

## Summary

Thromboembolism prophylaxis in patients with AF at high risk of thromboembolism is an important element of their management. Over the years, the profile of the patient described as “high-risk patient” has changed. Patients with high CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores always required anticoagulation treatment. It should be stated that risk factors, including comorbidities, can evolve and therefore the patient should be assessed by a physician depending on the specific clinical situation. Nevertheless, NOACs are the safest (and at the same time available) drugs in reducing the risk of thromboembolic complications. These drugs should be first considered when implementing anticoagulant therapy. There are some limitations, such as severe renal failure, liver failure or active cancer, but the latest research shows safety in this respect as well.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. [Wytyczne dotyczące postępowania u chorych z migotaniem przedsionków] [Article in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2010; 68(Suppl VII): 487–566.

2. 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, indexed in Pubmed: 32860505.
3. Lip GYH, Laroche C, Popescu MI, et al. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace.* 2015; 17(12): 1777–1786, doi: 10.1093/europace/euv269, indexed in Pubmed: 26321406.
4. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al. ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016; 37(20): 1582–1590, doi: 10.1093/eurheartj/ehw054, indexed in Pubmed: 26920728.
5. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation.* 2013; 127(2): 224–232, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128, indexed in Pubmed: 23212720.
6. Cho S, Kim J, Kim JB, et al. The difference of burden of ectopic beats in different types of atrial fibrillation and the effect of atrial fibrillation type on stroke risk in a prospective cohort of patients with atrial fibrillation (CODE-AF registry). *Sci Rep.* 2020; 10(1): 6319, doi: 10.1038/s41598-020-63370-4, indexed in Pubmed: 32286428.
7. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med.* 2013; 126(7): 640.e9–640.17, doi: 10.1016/j.amjmed.2012.11.024, indexed in Pubmed: 23601271.
8. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clin Chem.* 2017; 63(1): 152–164, doi: 10.1373/clinchem.2016.255182, indexed in Pubmed: 27811208.
9. Lip GYH, Lane D, Van Walraven C, et al. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Stroke.* 2006; 37(9): 2294–2300, doi: 10.1161/01.STR.0000236840.00467.84, indexed in Pubmed: 16888271.
10. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 1998; 158(12): 1316–1320, doi: 10.1001/archinte.158.12.1316, indexed in Pubmed: 9645825.
11. Esteve-Pastor MA, Roldán V, Rivera-Caravaca JM, et al. The use of biomarkers in clinical management guidelines: a critical appraisal. *Thromb Haemost.* 2019; 119(12): 1901–1919, doi: 10.1055/s-0039-1696955, indexed in Pubmed: 31499565.
12. Sepehri Shamloo A, Bollmann A, Dagres N, et al. Natriuretic peptides: biomarkers for atrial fibrillation management. *Clin Res Cardiol.* 2020; 109(8): 957–966, doi: 10.1007/s00392-020-01608-x, indexed in Pubmed: 32002634.
13. Ioannou A, Papageorgiou N, Falconer D, et al. Biomarkers associated with stroke risk in atrial fibrillation. *Curr Med Chem.* 2019; 26(5): 803–823, doi: 10.2174/0929867324666170718120651, indexed in Pubmed: 28721825.



14. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31(19): 2369–2429, doi: 10.1093/eurheartj/ehq278, indexed in Pubmed: 20802247.
15. Lip GYH. What is the most effective and safest delivery of thromboprophylaxis in atrial fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb*. 2012; 42(Suppl 18): 35–44, doi: 10.4997/JRCPE.2012.S04, indexed in Pubmed: 22518392.
16. 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, indexed in Pubmed: 21788962.
17. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, et al. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012; 107(6): 1172–1179, doi: 10.1160/TH12-03-0175, indexed in Pubmed: 22473219.
18. Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010; 137(2): 263–272, doi: 10.1378/chest.09-1584, indexed in Pubmed: 19762550.
19. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146(12): 857–867, doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007, indexed in Pubmed: 17577005.
20. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, et al. GARFIELD-AF, ORBIT-AF Investigators. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J*. 2017; 194: 132–140, doi: 10.1016/j.ahj.2017.08.011, indexed in Pubmed: 29223431.
21. Ding M, Fratiglioni L, Johnell K, et al. Atrial fibrillation and use of antithrombotic medications in older people: A population-based study. *Int J Cardiol*. 2017; 249: 173–178, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.012, indexed in Pubmed: 29121723.
22. Cools F, Wollaert B, Vervoort G, et al. GARFIELD-AF Investigators. Treatment patterns in anticoagulant therapy in patients with newly diagnosed atrial fibrillation in Belgium: results from the GARFIELD-AF registry. *Acta Cardiol*. 2019; 74(4): 309–318, doi: 10.1080/00015385.2018.1494089, indexed in Pubmed: 30369290.
23. Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al. EORP-AF Long-Term General Registry Investigators, Steering Committee (National Coordinators). Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace*. 2018; 20(5): 747–757, doi: 10.1093/europace/eux301, indexed in Pubmed: 29016832.
24. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of Thromboembolic Events–European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014; 16(1): 6–14, doi: 10.1093/europace/eut263, indexed in Pubmed: 24084680.
25. Cowan C, Healcon R, Robson I, et al. The use of anticoagulants in the management of atrial fibrillation among general practices in England. *Heart*. 2013; 99(16): 1166–1172, doi: 10.1136/heartjnl-2012-303472, indexed in Pubmed: 23393083.
26. Holt TA, Hunter TD, Gunnarsson C, et al. Risk of stroke and oral anticoagulant use in atrial fibrillation: a cross-sectional survey. *Br J Gen Pract*. 2012; 62(603): e710–e717, doi: 10.3399/bjgp12X656856, indexed in Pubmed: 23265231.
27. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. GLORIA-AF Investigators. The changing landscape for stroke prevention in AF: findings from the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(7): 777–785, doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.061, indexed in Pubmed: 28209218.
28. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, et al. ATRIUM Study Group, ATRIUM investigators. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol*. 2011; 100(10): 897–905, doi: 10.1007/s00392-011-0320-5, indexed in Pubmed: 21533828.
29. Chae SH, Froehlich J, Morady F, et al. Prevalence and predictors of warfarin use in patients with atrial fibrillation at low or intermediate risk and relation to thromboembolic events. *Clin Cardiol*. 2011; 34(10): 640–644, doi: 10.1002/clc.20967, indexed in Pubmed: 21994084.
30. Krittayaphong R, Winijkul A, Methavigul K, et al. COOL-AF Investigators. Risk profiles and pattern of antithrombotic use in patients with non-valvular atrial fibrillation in Thailand: a multicenter study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18(1): 174, doi: 10.1186/s12872-018-0911-4, indexed in Pubmed: 30144802.
31. Dalgaard F, Pieper K, Verheugt F, et al. GARFIELD-AF model for prediction of stroke and major bleeding in atrial fibrillation: a Danish nationwide validation study. *BMJ Open*. 2019; 9(11): e033283, doi: 10.1136/bmjopen-2019-033283, indexed in Pubmed: 31719095.
32. Raji MA, Lowery M, Lin YL, et al. National utilization patterns of warfarin use in older patients with atrial fibrillation: a population-based study of Medicare Part D beneficiaries. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(1): 35–42, doi: 10.1345/aph.1R515, indexed in Pubmed: 23324508.
33. O'Brien EC, Holmes DN, Ansell JE, et al. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J*. 2014; 167(4): 601–609.e1, doi: 10.1016/j.ahj.2013.12.014, indexed in Pubmed: 24655711.
34. Steinberg BA, Ballew NG, Greiner MA, et al. Ischemic and bleeding outcomes in patients with atrial fibrillation and contraindications to oral anticoagulation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019; 5(12): 1384–1392, doi: 10.1016/j.jacep.2019.07.011, indexed in Pubmed: 31857036.
35. Polo García J, Vargas Ortega D, Formiga F, et al. Profiling of patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate-to-high risk of stroke not receiving oral anticoagulation in Spain. *Semergen*. 2019; 45(6): 396–405, doi: 10.1016/j.semereg.2018.10.005, indexed in Pubmed: 30573367.
36. Redfors B, Gray WA, Lee RJ, et al. Patients with atrial fibrillation who are not on anticoagulant treatment due to increased bleeding risk are common and have a high risk of stroke. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017; 3(12): 1369–1376, doi: 10.1016/j.jacep.2017.04.024, indexed in Pubmed: 29759666.
37. Zaman JAB, Bhandari AK. Oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and end-stage renal disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019; 24(6): 499–508, doi: 10.1177/1074248419858116, indexed in Pubmed: 31284744.

38. Arnon Y, Hoshen M, Berliner-Sendrey A, et al. Risk of stroke, bleeding, and death in patients with nonvalvular atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiology*. 2020; 145(3): 178–186, doi: 10.1159/000504877, indexed in Pubmed: 31955174.
39. Kuo L, Chao TF, Liu CJ, et al. Liver cirrhosis in patients with atrial fibrillation: would oral anticoagulation have a net clinical benefit for stroke prevention? *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(6), doi: 10.1161/JAHA.116.005307, indexed in Pubmed: 28645935.
40. Lutsey PL, Norby FL, Zakai NA, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv*. 2018; 2(3): 200–209, doi: 10.1182/bloodadvances.2017010694, indexed in Pubmed: 29378726.
41. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(8): 711–719, doi: 10.1056/NEJMoa1814468, indexed in Pubmed: 30511879.
42. Li A, Garcia DA, Lyman GH, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019; 173: 158–163, doi: 10.1016/j.thromres.2018.02.144, indexed in Pubmed: 29506866.

# Dlaczego nie wszyscy chorzy z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego z migotaniem przedsionków są leczeni przeciwkrzepliwie?

Bernadetta Bielecka<sup>1</sup>, Iwona Gorczyca<sup>1,2</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

<sup>2</sup>Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Bielecka B, et al. Why do not all high-risk patients with atrial fibrillation at high risk of thromboembolism receive oral anticoagulation? *Folia Cardiol.* 2021; 16(2): 112–118. DOI: 10.5603/FC.2021.0019. Należy cytować wersję pierwotną

## Streszczenie

Powszechnie stosowaną skalą w ocenie ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z migotaniem przedsionków jest skala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Doustne leki przeciwkrzepliwe zaleca się w zapobieganiu udarom mózgu u chorych z AF z wynikiem 2 lub więcej punktów w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc u mężczyzn oraz 3 lub więcej punktów u kobiet. Znane są czynniki, których w niej nie uwzględniono, a znacząco zwiększają ryzyko zakrzepowo-zatorowe. Nie wszyscy chorzy z migotaniem przedsionków z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego są leczeni przeciwkrzepliwie. Wynika to przede wszystkim z przeciwwskazań do stosowania leków z tej grupy.

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, doustne leki przeciwzakrzepowe, udar mózgu

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 119–125

## Wstęp

Pacjenci z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) należą do grupy chorych o istotnie zwiększonym ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych. Obecność AF 5-krotnie zwiększa ryzyko udaru mózgu, a co 5. udar można przypisać tej arytmii [1]. Ryzyko powikłań można istotnie ograniczyć, stosując doustne leki przeciwzakrzepowe (OAC, *oral anticoagulants*). Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych zależy od ryzyka zakrzepowo-zatorowego ocenianego w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Doustne leki przeciwzakrzepowe zaleca się w zapobieganiu udarom mózgu u chorych z AF z wynikiem 2 lub więcej punktów w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc u mężczyzn oraz 3 lub więcej punktów u kobiet [2]. Wykazano, że profilaktyka przeciwkrzepliwa wiąże się z 60–70-procentowym obniżeniem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i śmiertelności [3].

## Czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z AF inne niż klasyczne

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) zaleca się stosowanie skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (tab. 1) w ocenie ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z AF [2]. W 2020 roku zaproponowano też inną skalę oceny powikłań zakrzepowo-zatorowych — skalę ABC, w której skład wchodzi: wiek, biomarkery, a także wywiad kliniczny [4]. Skale CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc oraz ABC mają najwyższą wartość predykcyjną w przewidywaniu ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z AF. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ESC z 2020 roku skala CHA<sub>2</sub>D<sub>2</sub>VASc służy do oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego oraz kwalifikacji chorych do leczenia przeciwkrzepliwego.

Adres do korespondencji: lek. Bernadetta Bielecka, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, e-mail: bielecka.bernadetta@gmail.com

Tabela 1. Składowe skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (źródło [2])

	Czynniki ryzyka i definicja	Punkty	Definicja
C	Zastoinowa niewydolność serca, kliniczna HF, umiarkowana lub ciężka dysfunkcja LV lub HCM	1	Niedawna zdekompensowana HF niezależnie od LVEF (HFrEF lub HFpEF) lub obecność (nawet bezobjawowa) umiarkowanego do ciężkiego upośledzenia skurczowego LV w obrazowaniu serca
H	Nadciśnienie tętnicze	1	Ciśnienie tętnicze w spoczynku > 140/90 mm Hg w ≥ 2 pomiarach wykonanych przy różnych okazjach lub stosowane leczenie hipotensyjne
A	Wiek ≥ 75 lat	2	2 pkt. za wiek > 75 lat
D	Cukrzyca	1	Glikemia przygodna we krwi żyłnej + objawy ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) Dwukrotny pomiar glikemii na czczo ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) OGTT ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)
S	Przebyty udar mózgu/TIA/incydent zakrzepowo-zatorowy	2	Przebyty udar, zatorowość układowa lub TIA w wywiadzie
V	Choroba naczyniowa	1	Choroba naczyniowa definiowana jako przebyty zawał serca, miażdżycowa choroba tętnic obwodowych, blaszka miażdżycowa w aorcie
A	Wiek 65–74 lat	1	1 pkt. przyznawany za wiek 65–74 lat
Sc	Płeć żeńska	1	Zwiększa ryzyko w przypadku obecności ≥ 1 innego czynnika ryzyka
	Maksymalna punktacja	9	

HF (*heart failure*) – niewydolność serca; LV (*left ventricle*) – lewa komora; HCM (*hypertrophic cardiomyopathy*) – kardiomiopatia przerostowa; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory; HFrEF (*heart failure with reduced ejection fraction*) – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; OGTT (*oral glucose tolerance test*) – doustny test obciążenia glukozą; TIA (*transient ischemic attack*) – przemijający napad niedokrwienny

Znane są jednak inne czynniki, które nie są w niej uwzględnione, a istotnie zwiększają ryzyko zakrzepowo-zatorowe. Należą do nich między innymi postać AF, przewlekła choroba nerek oraz choroba nowotworowa. Piccini i wsp. [5] udowodnili, że u chorych z niezastawkowym AF obciążonych umiarkowanym do wysokiego ryzykiem udaru zaburzenia czynności nerek są silnym predyktorem udaru i zatorowości obwodowej oraz wysunęli wnioski, że w stratyfikacji ryzyka udaru u pacjentów z AF powinno się uwzględniać ocenę funkcji nerek. W zaproponowanej skali R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> do skali CHADS<sub>2</sub> dodawano 2 punkty, jeśli klirens kreatyniny (CrCl, *creatinine clearance*) wynosił poniżej 60 ml/min. Zmniejszony CrCl był silnym, niezależnym czynnikiem prognostycznym udaru i zatorowości obwodowej, ustępując jedynie wcześniejszemu udarowi lub przemijającemu napadowi niedokrwiennemu. Według skali R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> wskaźnik ponownej klasyfikacji wzrósł o 6,2% w porównaniu z CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i o 8,2% w porównaniu z CHADS<sub>2</sub>. Można więc stwierdzić, że istnieje niezależny związek między zaburzeniami czynności nerek a zwiększonym ryzykiem udaru mózgu u pacjentów z AF.

Związek między typem AF a ryzykiem udaru pozostaje kontrowersyjny. W rejestrze CODE-AF dowiedziono, że napadowe AF może się wiązać z mniejszą częstością występowania udaru niż u pacjentów z nienapadowym AF.

Prawdopodobnie było to spowodowane tym, że chorzy z przetrwałym oraz utrwalonym AF byli starsi, występowało u nich więcej chorób współistniejących, a także przepisywano im OAC znacznie częściej niż chorym z napadowym AF [6].

Wiele klinicznych czynników ryzyka udaru, na przykład obturacyjny bezdech senny (OSA, *obstructive sleep apnea*) jest ściśle związane ze składowymi skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ale ich uwzględnienie nie poprawia wartości predykcyjnej tej skali. Nadal sporna jest zależność palenia tytoniu oraz otyłości z ryzykiem udaru mózgu u chorych z AF [7]. Udowodniono, że nadwaga i otyłość są czynnikami ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego, choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zgonu u pacjentów z AF. Różne biomarkery, na przykład troponina, peptydy natriuretyczne, współczynnik von Willebranda, wykazały wartość predykcyjną w ocenie ryzyka udaru wśród pacjentów z AF leczonych za pomocą OAC [8, 9]. Stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) wiązało się istotnie z ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Ponadto podaje się, że stężenia markerów stanu zapalnego, takich jak interleukina 6 (IL-6, *interleukin 6*) i białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) są związane z większą

**Tabela 2.** Czynniki ryzyka udaru mózgu nieuwzględnione w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc u chorych z migotaniem przedsionków (AF, atrial fibrillation) (na podstawie [10–13])

Parametry echokardiograficzne	Markery układu krzepnięcia	Biomarkery	Inne
LAV, LAVI	D-dimery	BNP	CKD
LVEF	Fibrynogen	CRP	Choroba nowotworowa
Błazka miażdżycowa w aorcie	PAI-1	IL-6	Zwłóknienia LAA (MRI)
Dysfunkcja LAA	TAT	Troponiny sercowe T i I	Postać AF
Kształt LAA (TOE, CT, MRI)	Czynnik von Willebranda		Palenie tytoniu
Liczba LAA (TOE, TAT, MRI)	Cystatyna C		Hiperlipidemia
			Amyloidoza
			Zespół metaboliczny

LAV (*left atrium volume*) – objętość lewego przedsionka; LAVI (*left atrium volume index*) – wskaźnik objętości lewego przedsionka; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory; LAA (*left atrial appendage*) – uszko lewego przedsionka; TOE (*transechophageal echocardiography*) – echokardiografia przezprzełykową; CT (*computed tomography*) – tomografia komputerowa; MRI (*magnetic resonance imaging*) – rezonans magnetyczny; TAT (*thrombin-antithrombin III complex*) – kompleks trombina-antytrombina III; PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor 1*) – inhibitor aktywatora plazminogenu 1; BNP (*B-type natriuretic peptide*) – peptyd natriuretyczny typu B; CRP (*C-reactive protein*) – białko C-reaktywne; IL-6 (*interleukin 6*) – interleukina 6; CKD (*chronic kidney disease*) – przewlekła choroba nerek

trudnością utrzymania rytmu zatokowego, a także ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności z powodu AF. Wykazano także, że stężenie D-dimeru może się wiązać z ryzykiem udaru w AF. Stężenie tego biomarkera zmniejsza doustne leczenie przeciwzakrzepowe u większości leczonych pacjentów [8].

Spośród czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z AF można wyróżnić też parametry echokardiograficzne. Podaje się, że dysfunkcja skurczowa lewej komory oceniona za pomocą echokardiografii przekłatkowej może być silnym i niezależnym czynnikiem prognostycznym udaru mózgu u chorych z AF. W przeciwieństwie do tego, średnica lewego przedsionka oraz niedomykalność mitralna nie są powiązane z większym ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF [10]. W tabeli 2 przedstawiono czynniki ryzyka, które mają istotne znaczenie w stratyfikacji ryzyka udaru i innych powikłań zakrzepowo-zatorowych, ale nie ujęto ich w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

### Zalecenia dotyczące profilaktyki zakrzepowo-zatorowej u chorych z AF z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych

Leczenie przeciwzakrzepowe jest zalecane u wszystkich pacjentów z AF. Ze względu na to, że OAC znacząco obniżają ryzyko udaru mózgu oraz śmiertelności, w wytycznych z 2020 roku zaleca się także rozważenie włączenia OAC, gdy pacjent otrzymuje 1 punkt w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (niezwiązany z pćią), czyli u chorych cechujących się pośrednim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym [2]. Chorzy z grupy

wysokiego ryzyka z AF wymagają bezwzględnej terapii OAC. Są oni w grupie szczególnie narażonej na powikłania zakrzepowo-zatorowe. Należy również wspomnieć o tym, że leki przeciwplatekcyjne nie mogą być stosowane w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z AF [2].

Zgodnie ze zmieniającymi się w ostatnich latach wytycznymi pacjenci wysokiego ryzyka udaru zawsze wymagali terapii przeciwkrzepliwej. W wytycznych z 2010 roku zalecano, że uzyskanie co najmniej 2 punktów w skali CHADS<sub>2</sub> jest wskazaniem do zastosowania antagonisty witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*), 1 punkt umożliwia wybór między VKA a kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*), natomiast uzyskanie 0 punktów oznacza brak wskazań do leczenia przeciwzakrzepowego [14]. Po raz pierwszy zwrócono uwagę na możliwość stosowania w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z AF nowych OAC (NOAC, *novel OAC*) należących do dwóch grup – bezpośrednich inhibitorów trombiny (np. dabigatran) i doustnych inhibitorów czynnika Xa (np. rivaroksaban). W 2012 roku ukazał się dokument uaktualniający wytyczne z 2010 roku; pojawiły się kolejne dowody przemawiające na korzyść nowych OAC [15]. Udowodniono, że ASA w prewencji udaru mózgu może być szkodliwy i brakuje dowodów potwierdzających jego skuteczność w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z AF [16]. W kolejnych latach przeprowadzono badania, w których oceniano OAC u pacjentów z AF; włączano do nich głównie osoby obciążone wysokim ryzykiem udaru mózgu [17, 18]. Wykazano, że mężczyźni z co najmniej 2 punktami w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i kobiety z 3 punktami w tej skali odnoszą korzyści ze stosowania OAC. Stwierdzono, że VKA i NOAC są skuteczne



**Tabela 3.** Zastosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych (OAC, *oral anticoagulants*) u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) obciążonych wysokim ryzykiem udaru mózgu w badaniach klinicznych (na podstawie [20–32])

Badanie/autor	Lata, w których przeprowadzono badanie	Odsetek pacjentów leczonych OAC (%)
ORBIT AF II [20]	2011–2014	87
ATRIUM, Meinertz et al. [28]	2009	87
PREFER IN AF [24]	2012–2013	85,6
GARFIELD-AF/Cools et al. [22]	2012–2016	84,3
GLORIA AF II/Huisman et al. [27]	2011–2014	83,2
Chae et al. [29]	2006–2008	82
Krittayaphong et al. [30]	2014–2017	81,6
EORP-AF [23]	2013–2016	Ok. 80
GARFIELD AF/Dalgaard et al. [31]	2010–2016	73,1
Raji et al. [32]	2007	67,8
Cowan et al. [25]	2009–2012	55
Holt et al. [26]	2007–2010	53
Ding et al. [21]	2001–2004	23

w zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z AF oraz że można je bezpiecznie stosować [19]. W wytycznych ESC z 2020 roku [2] po raz kolejny przedstawiono silne dowody potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo NOAC, których rola została znacząco wzmocniona. Ze względu na ich skuteczność, profil bezpieczeństwa oraz wygodę stosowania są to leki pierwszego wyboru wśród OAC w prewencji udaru mózgu u pacjentów z AF, co potwierdzają duże rejestry z ostatnich lat [20].

### Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w dużych rejestrach

Wraz z pojawianiem się kolejnych wytycznych oraz kolejnych badań dotyczących AF zmieniało się podejście do zastosowania doustnego leczenia przeciwkrzepliwego. U chorych z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego jest ono bezwzględnie wskazane. Uwagę zwraca zwiększenie wykorzystania OAC w codziennej praktyce w kolejnych latach. W rejestrze Ding i wsp. [21] w latach 2001–2004 u chorych z wynikiem co najmniej 2 punktów w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc było to zaledwie 23%, w latach 2012–2016 w badaniu Cools i wsp. [22] – już 84,3%, co wskazuje na podobieństwo do danych z rejestrów EORP-AF [23] oraz PREFER *in* AF [24]. Wyniki przedstawione przez Cowan i wsp. [25] oraz Holt i wsp. [26] są podobne i dotyczą określonego przedziału czasowego – odpowiednio 2009–2012 oraz 2007–2010, w których zastosowanie OAC wyniosło 55% i 53%. Rejestr GLORIA-AF II [27] ukazuje znaczące zastosowanie OAC u chorych z grupy wysokiego ryzyka (83,2%), co kontrastuje z wynikami I fazy, w której najczęściej przepisywano ASA. W rejestrach GARFIELD-AF i ORBIT-AF II leki z grupy

OAC stosowano odpowiednio u 69% oraz 87% chorych z co najmniej 2 punktami w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ale ze znaczną niejednorodnością geograficzną (zakresy 31–93% [GARFIELD-AF] i 66–100% [ORBIT-AF II]). Wśród pacjentów z nowo rozpoznanym AF stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych niebędących antagonistami witaminy K z czasem zwiększyło się do 43% w 2016 roku w przypadku GARFIELD-AF i 71% w przypadku ORBIT-AF II, natomiast stosowanie monoterapii przeciwplatekowej zmniejszyło się z 36% do 17% (GARFIELD-AF) i z 18% do 8% (ORBIT-AF I i II) [20]. W tabeli 3 [20–32] zawarto wyniki leczenia przeciwkrzepliowego w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym wśród pacjentów z AF i wysokim ryzykiem udaru w poszczególnych rejestrach.

### Ograniczenia leczenia przeciwkrzepliowego u chorych z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego

Ograniczenia dotyczące stosowania OAC u chorych z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego dotyczą przede wszystkim przeciwwskazań do stosowania leków z tej grupy. Szacuje się, że występują one u około 13% chorych. W badaniu ORBIT-AF [33] stwierdzono jednak, że są one często subiektywne, a wielu pacjentów, którzy je zgłosili, otrzymywało OAC, co sugeruje, że postrzegana korzyść przeważała nad potencjalnym ryzykiem wynikającym z ich stosowania. W badaniu Steinberg i wsp. [34] spośród 26 684 pacjentów z AF nieleczonych OAC u 8283 (31%) występowały przeciwwskazania związane z wysokim ryzykiem krwawienia, przede wszystkim nieprawidłowe parametry morfotyczne krwi – małopłytkowość, anemia, hemoglobinopatie, nowotwory układu krwiotwórczego i układu chłonnego (75%)

lub krwawieniem z przewodu pokarmowego w wywiadzie (40%). Przeciwwskazania do stosowania OAC związane z wysokim ryzykiem krwawienia częściej występują u starszych pacjentów z AF. W badaniu Polo García i wsp. [35] około 20% osób z niezastawkowym AF nie otrzymało leczenia przeciwkrzepliwego. Głównymi powodami były: odmowa monitorowania parametrów układu krzepnięcia przez pacjenta (37,3%), wysokie ryzyko krwawienia (31,1%), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (27,9%), częste upadki (27,6%). Z kolei w badaniu Redfors i wsp. [36] spośród 1 300 643 pacjentów 43 248 (3,3%) miało przeciwwskazania do terapii przeciwkrzepliwej i przez ostatnie 12 miesięcy nie otrzymało OAC lub zmarło w szpitalu.

Nieliczne bezwzględne przeciwwskazania do przyjmowania OAC obejmują czynne poważne krwawienie (w przypadku którego należy zidentyfikować i leczyć jego źródło), choroby współistniejące (np. ciężka małopłytkowość < 50 płytek krwi/l, ciężka niedokrwistość w trakcie badania itp.) lub niedawne krwawienie o wysokim ryzyku, takie jak krwotok wewnątrzczaszkowy (ICH, *intracerebral hemorrhage*). W takich przypadkach można rozważyć opcje nefarmakologiczne [2]. Ograniczenia dotyczą przede wszystkim starszych osób – powyżej 90. roku życia, osób z demencją, po przebytych udarach krwotocznym lub krwawieniu, ze skrajną niewydolnością nerek, wątroby, pacjentów z chorobami nowotworowymi.

Odnosząc się do niewydolności nerek, należy stwierdzić, że żadne z randomizowanych badań dotyczących stosowania OAC nie obejmowało pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Pacjenci z AF poddawani hemodializie (HD, *hemodialysis*) są obciążeni dodatkowymi czynnikami ryzyka udaru z powodu chorób naczyniowych, wieku, cukrzycy oraz leczenia HD. Są oni również narażeni na zwiększone ryzyko poważnego krwawienia z powodu mocznicowego zaburzenia czynności płytek krwi. Leki przeciwzakrzepowe zwiększają ryzyko krwawienia u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i leczonych HD nawet 10-krotnie w porównaniu z leczonymi warfaryną pacjentami z prawidłowymi parametrami nerkowymi [37]. Arnson i wsp. [38] przeprowadzili analizę, oceniając bezpieczeństwo stosowania OAC u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*). Chorzy byli starsi i mieli więcej chorób współistniejących. Najmniej OAC (27,6%) otrzymali pacjenci w stadium 4.–5. przewlekłej niewydolności nerek (CRF, *chronic renal failure*). Zastosowanie OAC wiązało się z obniżonym ryzykiem udaru oraz ICH niezależnie od stadium CRF oraz ze zmniejszonym ryzykiem zgonu u chorych z CRF w stadiach 1.–3. Stosunek ryzyka do korzyści z OAC w zaawansowanej CKD jest przedmiotem ciągłej debaty oraz rozważań klinicznych.

Pacjenci z dysfunkcją wątroby mogą być bardziej narażeni na krwawienie w przypadku stosowaniu VKA, z kolei z użyciem NOAC prawdopodobnie wiąże się niższe ryzyko powikłań

krwotocznych. U chorych, u których znana jest przyczyna krwawienia, należy wdrożyć postępowanie przeciwdziałające chorobie oraz włączyć OAC najszybciej, jak to możliwe, koncentrując się na największym profilu bezpieczeństwa leku. Zaawansowana choroba wątroby zwiększa ryzyko krwawienia i wpływa na metabolizm leków. Pacjenci z czynną chorobą wątroby i AF często zostają wykluczeni z badań klinicznych dotyczących stosowania OAC. Chorzy, szczególnie ci z nieprawidłowymi parametrami krzepnięcia krwi, mogą być bardziej narażeni na zdarzenia krwotoczne. Kuo i wsp. [39] stwierdzili jednak, że u pacjentów z marskością wątroby korzyść związana z redukcją ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego podczas zastosowania NOAC może przeważać nad ryzykiem krwawienia, w porównaniu z nieleczeniem, co przemawia za słuszością stosowania tych leków.

Pacjenci z chorobą nowotworową i AF są szczególną grupą, w której ostrożnie podchodzi się do leczenia przeciwkrzepliwego. Ostatnie analizy [40, 41] wskazują jednak jasno, że NOAC są bezpieczne i w porównaniu z VKA występuje u nich mniej powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwawień. Antagoniści witaminy K mają liczne wady, które szczególnie mogą zaburzać terapię oraz leczenie chorób nowotworowych. Należą do nich interakcja z chemioterapeutykami lub innymi lekami, nietolerancja pokarmowa i konieczność przerywania leczenia z powodu procedur inwazyjnych. Co istotne, ryzyko krwawienia może się zwiększać podczas stosowania pełnych dawek NOAC u pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego, dlatego u tych chorych należy zachować szczególną ostrożność [42].

## Podsumowanie

Profilaktyka zakrzepowo-zatorowa u chorych z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z AF jest istotnym elementem postępowania u tych pacjentów. Przez lata zmieniał się profil pacjenta opisywanego jako „chory wysokiego ryzyka”. Pacjenci z wysoką punktacją w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zawsze wymagali włączenia leczenia przeciwkrzepliwego. Należy stwierdzić, że czynniki ryzyka, w tym choroby towarzyszące, mogą ewaluować, w związku z tym pacjenta powinien oceniać lekarz zależnie od określonej sytuacji klinicznej. Niemniej najbezpieczniejszymi, a zarazem dostępnymi lekami w redukcji ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych są NOAC. Ich zastosowanie powinno się w pierwszej kolejności rozważać przy wdrażaniu terapii przeciwkrzepliwej. Istnieją pewne ograniczenia, takie jak ciężka niewydolność nerek, wątroby czy też aktywna postać choroby nowotworowej, ale najnowsze badania wskazują bezpieczeństwo również pod tym względem.

## Konflikt interesów

Autorki deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. [Wytyczne dotyczące postępowania u chorych z migotaniem przedsionków] [Article in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2010; 68(Suppl VII): 487–566.
2. 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, indexed in Pubmed: 32860505.
3. Lip GYH, Laroche C, Popescu MI, et al. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace.* 2015; 17(12): 1777–1786, doi: 10.1093/europace/euv269, indexed in Pubmed: 26321406.
4. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al. ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016; 37(20): 1582–1590, doi: 10.1093/eurheartj/ehw054, indexed in Pubmed: 26920728.
5. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation.* 2013; 127(2): 224–232, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128, indexed in Pubmed: 23212720.
6. Cho S, Kim J, Kim JB, et al. The difference of burden of ectopic beats in different types of atrial fibrillation and the effect of atrial fibrillation type on stroke risk in a prospective cohort of patients with atrial fibrillation (CODE-AF registry). *Sci Rep.* 2020; 10(1): 6319, doi: 10.1038/s41598-020-63370-4, indexed in Pubmed: 32286428.
7. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med.* 2013; 126(7): 640.e9–640.17, doi: 10.1016/j.amjmed.2012.11.024, indexed in Pubmed: 23601271.
8. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clin Chem.* 2017; 63(1): 152–164, doi: 10.1373/clinchem.2016.255182, indexed in Pubmed: 27811208.
9. Lip GYH, Lane D, Van Walraven C, et al. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Stroke.* 2006; 37(9): 2294–2300, doi: 10.1161/01.STR.0000236840.00467.84, indexed in Pubmed: 16888271.
10. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 1998; 158(12): 1316–1320, doi: 10.1001/archinte.158.12.1316, indexed in Pubmed: 9645825.
11. Esteve-Pastor MA, Roldán V, Rivera-Caravaca JM, et al. The use of biomarkers in clinical management guidelines: a critical appraisal. *Thromb Haemost.* 2019; 119(12): 1901–1919, doi: 10.1055/s-0039-1696955, indexed in Pubmed: 31499565.
12. Sepehri Shamloo A, Bollmann A, Dagres N, et al. Natriuretic peptides: biomarkers for atrial fibrillation management. *Clin Res Cardiol.* 2020; 109(8): 957–966, doi: 10.1007/s00392-020-01608-x, indexed in Pubmed: 32002634.
13. Ioannou A, Papageorgiou N, Falconer D, et al. Biomarkers associated with stroke risk in atrial fibrillation. *Curr Med Chem.* 2019; 26(5): 803–823, doi: 10.2174/0929867324666170718120651, indexed in Pubmed: 28721825.
14. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31(19): 2369–2429, doi: 10.1093/eurheartj/ehq278, indexed in Pubmed: 20802247.
15. Lip GYH. What is the most effective and safest delivery of thromboprophylaxis in atrial fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb.* 2012; 42(Suppl 18): 35–44, doi: 10.4997/JRCPE.2012.S04, indexed in Pubmed: 22518392.
16. 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, indexed in Pubmed: 21788962.
17. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, et al. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012; 107(6): 1172–1179, doi: 10.1160/TH12-03-0175, indexed in Pubmed: 22473219.
18. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010; 137(2): 263–272, doi: 10.1378/chest.09-1584, indexed in Pubmed: 19762550.
19. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007; 146(12): 857–867, doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007, indexed in Pubmed: 17577005.
20. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, et al. GARFIELD-AF, ORBIT-AF Investigators. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J.* 2017; 194: 132–140, doi: 10.1016/j.ahj.2017.08.011, indexed in Pubmed: 29223431.
21. Ding M, Fratiglioni L, Johnell K, et al. Atrial fibrillation and use of antithrombotic medications in older people: A population-based study. *Int J Cardiol.* 2017; 249: 173–178, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.012, indexed in Pubmed: 29121723.
22. Cools F, Wollaert B, Vervoort G, et al. GARFIELD-AF Investigators. Treatment patterns in anticoagulant therapy in patients with newly diagnosed atrial fibrillation in Belgium: results from the GARFIELD-AF registry. *Acta Cardiol.* 2019; 74(4): 309–318, doi: 10.1080/00015385.2018.1494089, indexed in Pubmed: 30369290.
23. Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al. EORP-AF Long-Term General Registry Investigators, Steering Committee (National Coordinators). Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace.* 2018; 20(5): 747–757, doi: 10.1093/europace/eux301, indexed in Pubmed: 29016832.
24. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention

- of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PRE-FER in AF). *Europace*. 2014; 16(1): 6–14, doi: 10.1093/europace/eut263, indexed in Pubmed: 24084680.
25. Cowan C, Healicon R, Robson I, et al. The use of anticoagulants in the management of atrial fibrillation among general practices in England. *Heart*. 2013; 99(16): 1166–1172, doi: 10.1136/heartjnl-2012-303472, indexed in Pubmed: 23393083.
  26. Holt TA, Hunter TD, Gunnarsson C, et al. Risk of stroke and oral anticoagulant use in atrial fibrillation: a cross-sectional survey. *Br J Gen Pract*. 2012; 62(603): e710–e717, doi: 10.3399/bjgp12X656856, indexed in Pubmed: 23265231.
  27. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. GLORIA-AF Investigators. The changing landscape for stroke prevention in AF: findings from the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(7): 777–785, doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.061, indexed in Pubmed: 28209218.
  28. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, et al. ATRIUM Study Group, ATRIUM investigators. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol*. 2011; 100(10): 897–905, doi: 10.1007/s00392-011-0320-5, indexed in Pubmed: 21533828.
  29. Chae SH, Froehlich J, Morady F, et al. Prevalence and predictors of warfarin use in patients with atrial fibrillation at low or intermediate risk and relation to thromboembolic events. *Clin Cardiol*. 2011; 34(10): 640–644, doi: 10.1002/clc.20967, indexed in Pubmed: 21994084.
  30. Krittayaphong R, Winijkul A, Methavigul K, et al. COOL-AF Investigators. Risk profiles and pattern of antithrombotic use in patients with non-valvular atrial fibrillation in Thailand: a multicenter study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18(1): 174, doi: 10.1186/s12872-018-0911-4, indexed in Pubmed: 30144802.
  31. Dalgaard F, Pieper K, Verheugt F, et al. GARFIELD-AF model for prediction of stroke and major bleeding in atrial fibrillation: a Danish nationwide validation study. *BMJ Open*. 2019; 9(11): e033283, doi: 10.1136/bmjopen-2019-033283, indexed in Pubmed: 31719095.
  32. Raji MA, Lowery M, Lin YL, et al. National utilization patterns of warfarin use in older patients with atrial fibrillation: a population-based study of Medicare Part D beneficiaries. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(1): 35–42, doi: 10.1345/aph.1R515, indexed in Pubmed: 23324508.
  33. O'Brien EC, Holmes DN, Ansell JE, et al. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J*. 2014; 167(4): 601–609, e1, doi: 10.1016/j.ahj.2013.12.014, indexed in Pubmed: 24655711.
  34. Steinberg BA, Ballew NG, Greiner MA, et al. Ischemic and bleeding outcomes in patients with atrial fibrillation and contraindications to oral anticoagulation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019; 5(12): 1384–1392, doi: 10.1016/j.jacep.2019.07.011, indexed in Pubmed: 31857036.
  35. Polo García J, Vargas Ortega D, Formiga F, et al. Profiling of patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate-to-high risk of stroke not receiving oral anticoagulation in Spain. *Semergen*. 2019; 45(6): 396–405, doi: 10.1016/j.semerng.2018.10.005, indexed in Pubmed: 30573367.
  36. Redfors B, Gray WA, Lee RJ, et al. Patients with atrial fibrillation who are not on anticoagulant treatment due to increased bleeding risk are common and have a high risk of stroke. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017; 3(12): 1369–1376, doi: 10.1016/j.jacep.2017.04.024, indexed in Pubmed: 29759666.
  37. Zaman JAB, Bhandari AK. Oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and end-stage renal disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019; 24(6): 499–508, doi: 10.1177/1074248419858116, indexed in Pubmed: 31284744.
  38. Arnson Y, Hoshen M, Berliner-Sendrey A, et al. Risk of stroke, bleeding, and death in patients with nonvalvular atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiology*. 2020; 145(3): 178–186, doi: 10.1159/000504877, indexed in Pubmed: 31955174.
  39. Kuo L, Chao TF, Liu CJ, et al. Liver cirrhosis in patients with atrial fibrillation: would oral anticoagulation have a net clinical benefit for stroke prevention? *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(6), doi: 10.1161/JAHA.116.005307, indexed in Pubmed: 28645935.
  40. Lutsey PL, Norby FL, Zakai NA, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv*. 2018; 2(3): 200–209, doi: 10.1182/bloodadvances.2017010694, indexed in Pubmed: 29378726.
  41. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(8): 711–719, doi: 10.1056/NEJMoa1814468, indexed in Pubmed: 30511879.
  42. Li A, Garcia DA, Lyman GH, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019; 173: 158–163, doi: 10.1016/j.thromres.2018.02.144, indexed in Pubmed: 29506866.

# Abdominal mask of acute coronary syndrome or ...? The expediency of including abdominal aorta screening in routine echocardiography

Maska brzuszna ostrego zespołu wieńcowego czy ... ?  
Celowość włączenia badania przesiewowego aorty brzusznej  
do rutynowego protokołu badania echokardiograficznego

Emilia Sawicka<sup>1</sup>, Katarzyna Wilk-Śledziewska<sup>1</sup>, Małgorzata Knapp<sup>1</sup>,  
Tomasz Lewczuk<sup>2</sup>, Bożena Sobkowicz<sup>1</sup>, Anna Lisowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, University Hospital in Białystok, Białystok, Poland

<sup>2</sup>Department of Cardiology and Internal Diseases with the Sub-Department of Invasive Cardiology and the Laboratory of Hemodynamics, Provincial Complex Hospital J. Śniadeckiego, Białystok, Poland

## Abstract

An 86-year-old woman with a history of hypertension, paroxysmal atrial fibrillation, chronic kidney disease, type 2 diabetes and hypothyroidism, was admitted due to weakness and atypical chest pain accompanied by dyspnoea, abdominal pain, vomiting and lack of appetite. Also, a month ago the patient underwent left lower limb erysipelas and reported a 10 kg decrease in body weight over the past year.

On admission, the patient was hemodynamically stable. Electrocardiography revealed sinus rhythm, first-degree atrioventricular block, and persistent ST-segment depression in the anterolateral leads. Biochemical tests revealed elevated high-sensitivity troponin level and high N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration. Echocardiography showed normal left ventricle systolic function, ejection fraction of 50%, without evidence of significant valvular heart disease. Taking into consideration all of the above, the diagnosis of the acute coronary syndrome was proposed.

Due to the standards applied in our echocardiography protocol (screening of abdominal aorta dimension in people over 65-years-old), a significant widening of the abdominal aorta was found. In computed tomography angiogram, abdominal 57 mm aortic aneurysm with a haemorrhagic thrombus and right iliac aneurysm with a large thrombus with deep ulceration were confirmed.

The whole clinical picture suggests that the patient's complaints resulted from the presence of large abdominal aortic and common iliac artery aneurysms, accompanied by pressure on the adjacent abdominal organs and with a high risk of sudden rupture.

The described case confirms the validity of supplementing routine echocardiographic protocol with a screening assessment of the abdominal aorta, following European Society of Cardiology guidelines. Accurate diagnosis, in this case, protected the patient from acute coronary syndrome invasive treatment, which could result in intensive anticoagulant and antiplatelet therapy implementation and lead to life-threatening complications.

Key words: abdominal aorta screening, echocardiography, people over 65 years

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 126–129

Address for correspondence: Anna Lisowska MD, PhD, Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24a, 15–279 Białystok, Poland, e-mail: anlila@poczta.onet.pl

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.



## Introduction

The implementation of abdominal aorta assessment in routine echocardiography protocol is limited. Many factors, like insufficient time for examination and abdominal obesity, might contribute to this current state. However, thinking outside of the box and looking for a different cause of a patient's symptoms is extremely important in everyday practice. Therefore, European Society of Cardiology (ESC) guidelines from 2014 emphasize the usefulness of abdominal aortic aneurysm screening [1].

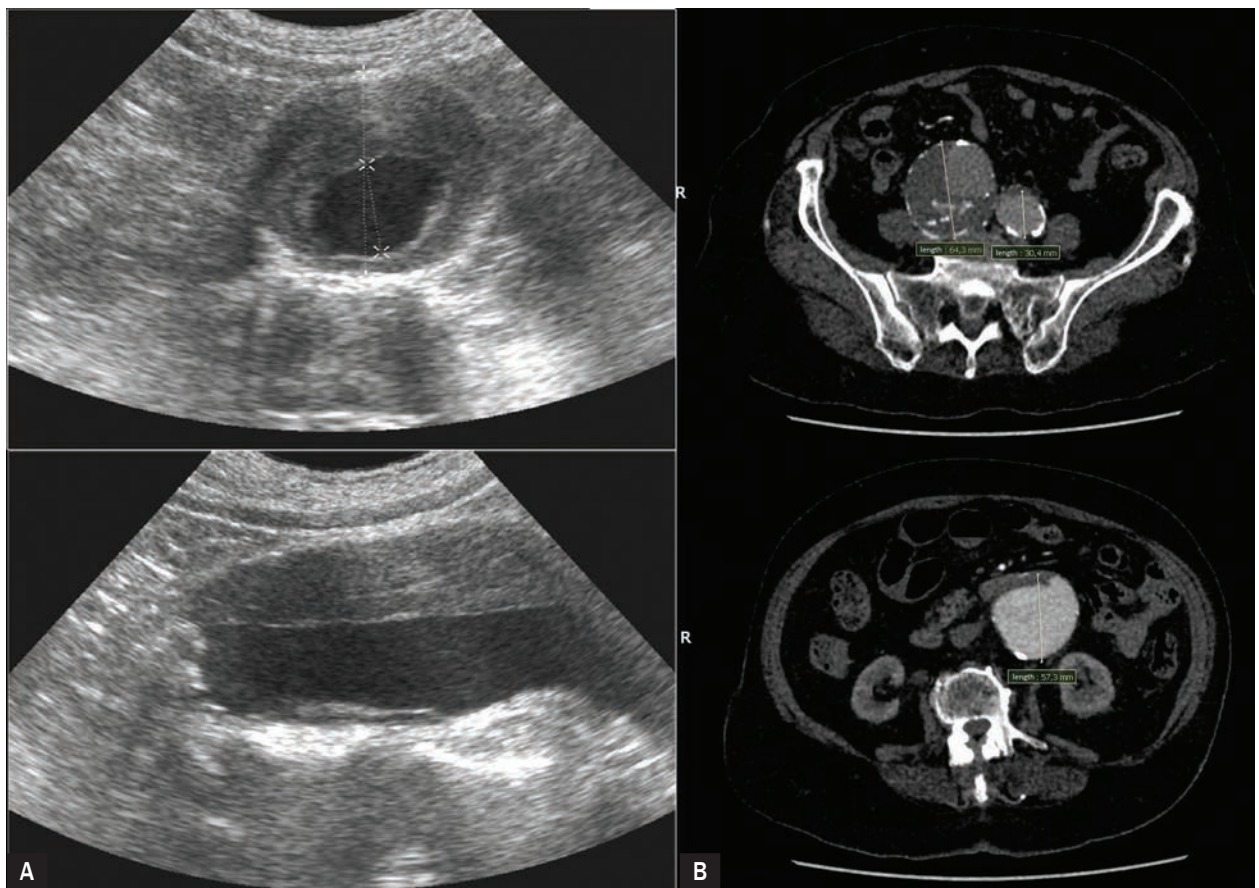
## Case report

86-year-old woman with a history of hypertension, paroxysmal atrial fibrillation, chronic kidney disease in G4 Kidney Disease Improving Global Outcomes stage, type 2 diabetes and hypothyroidism was admitted due to weakness with atypical chest pain accompanied by dyspnoea, abdominal pain, vomiting and lack of appetite. Also, a month ago the patient underwent left lower limb

erysipelas and reported a 10 kg decrease in body weight over the past year.

On admission, the patient was hemodynamically stable. Physical examination revealed small wounds covered with necrotic crusts on the left lower limb. Electrocardiography (ECG) revealed sinus rhythm 64 beats/minute, first-degree atrioventricular block, and persistent ST-segment depression in the anterolateral leads.

In biochemical tests elevated high-sensitivity troponin level and high N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) concentration were revealed. Echocardiography showed normal left ventricle systolic function, ejection fraction of 50%, without evidence of significant valvular heart disease. Due to the standards applied in our echocardiography protocol (screening of abdominal aorta dimension in people over 65-years-old), a significant widening of the abdominal aorta was found (Figure A). In computed tomography angiogram, abdominal aortic aneurysm up to 57 mm with an 82 mm length haemorrhagic thrombus and right iliac aneurysm up to 64 mm, with a large thrombus with deep ulceration were confirmed (Figure B).



**Figure 1.** Abdominal aortic aneurysm with haemorrhagic thrombus (A – ultrasound; B – computed tomography angiogram) and right iliac aneurysm with a large thrombus with deep ulceration (B – computed tomography angiogram)

## Discussion

The main question is what was the cause of the complaints reported by the patient?

The whole clinical picture suggests that the patient's complaints resulted from the presence of large abdominal aortic and common iliac artery aneurysms, accompanied by pressure on the adjacent abdominal organs and with a high risk of sudden rupture. This was not a typical picture of an acute coronary syndrome – as claimed initial diagnosis.

Vascular surgeon consultation resulted in disqualification from classical surgical treatment due to a very high risk of the procedure, as well as from transvascular treatment due to the tortuous course of the vessels.

## Conclusions

The described case confirms the validity of supplementation the routine echocardiographic protocol with a screening

assessment of the abdominal aorta, following ESC guidelines from 2014 [1]. Furthermore, a beneficial effect of this approach was underlined in the systematic review and meta-analysis of Argyriou et al. [2].

It is worth noting that the proper order of performing imaging tests, contribute to a specific diagnosis. Accurate diagnosis, in this case, protected the patient from acute coronary syndrome invasive treatment, which could result in intensive anticoagulant and antiplatelet therapy implementation and could lead to life-threatening complications.

## Financing

This work was supported by Statutory grants of Medical University of Białystok.

## Conflict of interests

None of the authors declares conflicts of interest.

## Streszczenie

Kobieta w wieku 86 lat, z wywiadem nadciśnienia tętniczego, napadowego migotania przedsionków, przewlekłej choroby nerek, cukrzycy typu 2 oraz niedoczynności tarczycy, została przyjęta do szpitala z powodu osłabienia z towarzyszącymi nietypowymi bólami w klatce piersiowej i uczuciem duszności. Występowały również bóle brzucha, wymioty i brak apetytu. Ponadto w wywiadzie stwierdzono przebytą przed miesiącem różę lewej kończyny dolnej oraz zmniejszenie masy ciała o około 10 kg w ostatnim roku.

Przy przyjęciu chora była stabilna hemodynamicznie. W elektrokardiogramie zarejestrowano: rytm zatokowy, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, przetrwałe obniżenia odcinka ST nad ścianą przednio-boczną. W badaniach biochemicznych stwierdzono podwyższone stężenie troponiny wyskokczulej i wysokie stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B. Echokardiograficznie lewa komora o zachowanej prawidłowej funkcji skurczowej (frakcja wyrzutowa 50%), bez cech istotnej hemodynamicznie wady zastawkowej serca. Na podstawie obrazu klinicznego wysunięto podejrzenie ostrego zespołu wieńcowego.

Ze względu na przyjęte w lokalnej pracowni echokardiograficznej standardy (przesiewowe badanie ultrasonograficzne aorty brzusznej u osób > 65. rż.) stwierdzono istotne poszerzenie aorty brzusznej. W angiografii tomografii komputerowej potwierdzono tętniak aorty brzusznej do 57 mm z półokrężną skrzepliną oraz tętniak prawej tętnicy biodrowej z dużą skrzepliną z cechami głębokiego owrzodzenia.

Całość obrazu klinicznego sugerowała, że dolegliwości pacjentki wynikały z obecności dużego tętniaka aorty brzusznej i tętnicy biodrowej wspólnej, z towarzyszącym uciskiem na sąsiadujące narządy jamy brzusznej i wysokim ryzykiem nagłego pęknięcia.

Opisany przypadek potwierdza zasadność uzupełnienia protokołu rutynowego badania echokardiograficznego o przesiewową ocenę szerokości aorty brzusznej, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Jednocześnie właściwe rozpoznanie uchroniło pacjentkę przed leczeniem inwazyjnym ostrego zespołu wieńcowego, co skutkowałoby wdrożeniem intensywnego leczenia przeciwzakrzepowego i przeciwpłytkowego i mogłoby doprowadzić do groźnych dla życia powikłań.

Słowa kluczowe: badanie przesiewowe aorty brzusznej, badanie echokardiograficzne, osoby po 65. roku życia







Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 126–129

### References

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i leczenia chorób aorty. [2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases] [Article in Polish]. *Kardiol Pol.* 2014; 72(12): 1169–1252, doi: 10.5603/KP.2014.0225, indexed in Pubmed: 25524604.
2. Argyriou C, Georgiadis GS, Kontopodis N, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm during transthoracic echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018; 55(4): 475–491, doi: 10.1016/j.ejvs.2018.01.003, indexed in Pubmed: 29433798.

# Severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a patient after splenectomy for hereditary spherocytosis: the need for long-term surveillance and closer cooperation between haematologists and cardiologists

Ciężkie przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne po splenektomii z powodu sferocytozy wrodzonej – potrzeba długoterminowego nadzoru i ścisłej współpracy hematologów i kardiologów

Maja Klimkiewicz<sup>1</sup> , Grzegorz Sławiński<sup>1</sup> , Anna Faran<sup>1</sup> , Alicja Dąbrowska-Kugacka<sup>1</sup>   
Grzegorz Romanowicz<sup>2</sup>, Marcin Kurzyński<sup>3</sup> , Ewa Lewicka<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Department of Cardiology and Electrotherapy, Medical University of Gdansk, Poland

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Medical University of Gdansk, Poland

<sup>3</sup>Department of Pulmonary Circulation, Thromboembolic Diseases and Cardiology CMKP, Otwock, Poland

## Abstract

We present the case of a 34-year-old female patient with severe pulmonary hypertension diagnosed > 15 years after splenectomy to emphasize the need to monitor patients after splenectomy for the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). The lack of screening tests for this group of patients, as in the described case, resulted in a serious clinical condition of the patient at the time of diagnosis. Without specialized treatment, the probability of her survival at 5 years was only 10%. Close collaboration between haematologists and cardiologists is mandatory in the management of post-splenectomy patients. Life-long surveillance is needed in these patients due to the risk of CTEPH. The development of a screening program for post-splenectomy patients is required.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH, pulmonary hypertension, PH, splenectomy

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 130–133

## Introduction

We present a case of a young patient with severe pulmonary hypertension (PH) diagnosed > 15 years after splenectomy to emphasize the need for monitoring of patients after splenectomy for the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

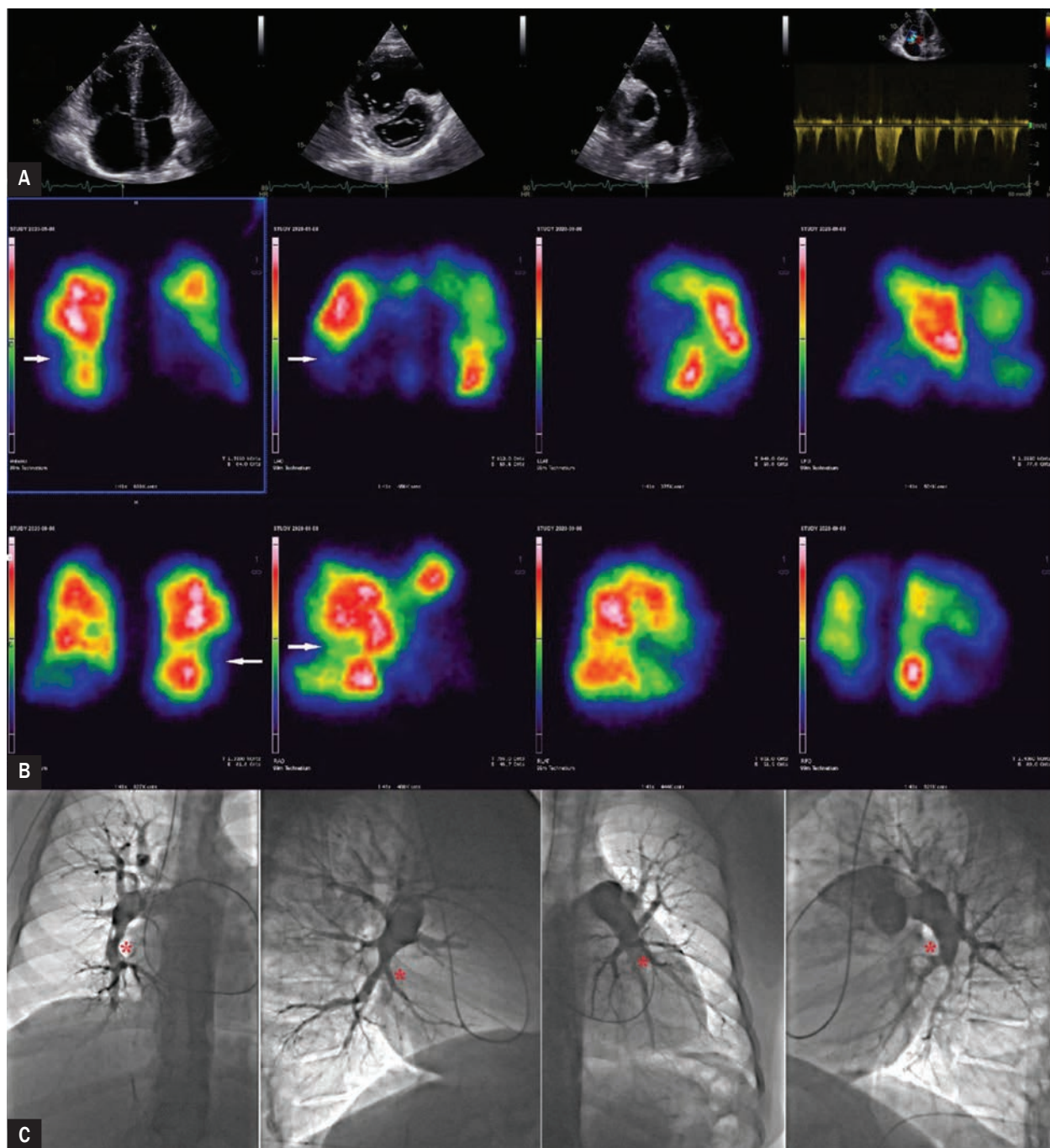
## Case report

A 34-year-old woman was admitted to the hospital due to suspected PH. In childhood, she underwent splenectomy due to congenital spherocytosis at the age of 16 (2002). In December 2018, there was a pulmonary embolism (PE) treated with thrombolysis, and a month later she underwent

Address for correspondence: Prof. Ewa Lewicka MD, PhD, Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Debinki 7, 80–211 Gdańsk, Poland, phone: +48 58 349 39 10, e-mail: elew@gumed.edu.pl

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.





**Figure 1A.** Echocardiography shows the enlargement of the right heart chambers and pulmonary trunk: right ventricle (RVID) 53 mm, right atrial area 28 cm<sup>2</sup>, RV:LV ratio 1.4. D-shaped left ventricle in systole, secondary to interventricular septum flattening, indicates the right ventricular pressure overload. Severe tricuspid regurgitation is shown with the peak velocity of 4.8 m/s; **B.** Lung scintigraphy shows numerous segmental and subsegmental perfusion deficits in both lungs (white arrows); **C.** Pulmonary angiography reveals the widening of main branches of the pulmonary artery, organized clots located in the distal parts of both lower lobes branches (red asterisks) and multiple webs lesions at segmental levels. From the left: right pulmonary artery (posteroanterior and right anterior-posterior oblique 90 views) and left pulmonary artery (posteroanterior and left anterior-posterior 90 oblique views)



surgical recanalization of deep veins in the right lower limb and filter implantation into the inferior vena cava. Three months later, deep vein thrombosis was diagnosed, while taking enoxaparin. Despite anticoagulation, PE recurred in August 2019 and left iliac vein thrombosis was diagnosed. Thrombophilia was excluded.

On admission, the patient complained of progressive dyspnoea [New York Heart Association (NYHA) III] and recurrent syncope.

In laboratory tests: haemoglobin 17 g/dL, haematocrit 53%, platelets  $560 \times 10^9/L$  and BNP 169 pg/mL. Electrocardiography (ECG) showed sinus tachycardia, right axis deviation, P-pulmonale, right ventricular (RV) hypertrophy.

Echocardiography revealed (see Supplementary videos):

- normal left ventricular (LV) systolic function: LV ejection fraction 60%;
- right heart and pulmonary trunk enlargement;
- impaired RV systolic function: three-dimensional RV ejection fraction 31%, RV free wall longitudinal strain -10%, RV S' 10 cm/s;
- severe tricuspid regurgitation, and RV systolic pressure of 100 mmHg (Figure 1A).

Angio-CT showed no evidence of acute PE. Perfusion scintigraphy revealed numerous perfusion deficits in both lungs at the segmental and subsegmental levels (Figure 1B). Right heart catheterization indicated precapillary PH: mean pulmonary artery pressure (mPAP) was 57 mm Hg, pulmonary vascular resistance 8.93 Wood units, pulmonary capillary wedge pressure 12 mm Hg, and the cardiac index was 2.56 L/min/m<sup>2</sup>. Pulmonary artery angiography showed numerous contrast deficits (Figure 1C), and finally, CTEPH was diagnosed. The patient was qualified for

urgent pulmonary endarterectomy (PEA) and removal of the inferior vena cava filter.

## Discussion

Splenectomy is considered a risk factor for CTEPH development and a history of splenectomy is found in 3.4–9.1% of CTEPH patients [1, 2]. CTEPH may occur many years after splenectomy [3]. The diagnosis of CTEPH may be challenging, but this does not fully explain the late diagnosis in the presented case. This could be due to low awareness of the risk of CTEPH after splenectomy and the lack of recommendations for monitoring these patients. CTEPH is a rare disease that, if untreated, leads to RV failure and death. In the case of untreated CTEPH and mPAP exceeding 50 mm Hg (57 mm Hg in the presented patient), 5-year survival was only 10% [4]. However, successful treatment with PEA reduces the risk of death by 67% compared to non-operated patients [5]. In patients not eligible for surgery, percutaneous balloon pulmonary angioplasty is an option. Also targeted pharmacotherapy for PH is administered, mainly using riociguat.

## Conclusion

Close collaboration between haematologists and cardiologists is mandatory in the management of post-splenectomy patients. They require life-long surveillance due to the risk of CTEPH. The development of a screening program for post-splenectomy patients is required.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Streszczenie

Przedstawiono przypadek 34-letniej pacjentki z ciężkim nadciśnieniem płucnym (PH) zdiagnozowanym ponad 15 lat po splenektomii, aby podkreślić potrzebę monitorowania pacjentów po tym zabiegu pod kątem rozwoju przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH). Jak dotąd, brakuje zaleceń odnośnie do badań przesiewowych u chorych po splenektomii, co w opisanym przypadku skutkowało ciężkim PH u chorej w momencie podstawienia diagnozy. Bez podjęcia specjalistycznego leczenia prawdopodobieństwo jej 5-letniego przeżycia wynosiło zaledwie 10%. Pacjenci po splenektomii wymagają ścisłej współpracy między hematologami i kardiologami oraz stałej obserwacji przez całe życie ze względu na ryzyko wystąpienia CTEPH. Konieczne jest opracowanie programu badań przesiewowych dla pacjentów po splenektomii.

Słowa kluczowe: zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, CTEPH, nadciśnienie płucne, PH, splenektomia

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 130–133

## References

1. Jaïs X, loos V, Jardim C, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax*. 2005; 60(12): 1031–1034, doi: 10.1136/thx.2004.038083, indexed in Pubmed: 16085731.
2. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011; 124(18): 1973–1981, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008, indexed in Pubmed: 21969018.
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016; 37(1): 67–119, doi: 10.1093/eurheartj/ehv317, indexed in Pubmed: 26320113.
4. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982; 81(2): 151–158, doi: 10.1378/chest.81.2.151, indexed in Pubmed: 7056079.
5. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016; 133(9): 859–871, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522, indexed in Pubmed: 26826181.

# Arrhythmic manifestation of non-compaction cardiomyopathy of both ventricles

Paulina Dubiel, Grzegorz Jan Kamiński , Andrzej Curzytek

Department of Cardiology, SP ZOZ MSWiA, Rzeszów, Poland

## Abstract

This paper presents a case report of a patient diagnosed with a rare non-compaction cardiomyopathy of both ventricles. The diagnosis was based on echocardiography after excluding other possible causes of myocardial damage. The reason for the initiation of cardiological diagnostics was a history of syncope, the cause of which was finally considered to be paroxysmal ventricular tachycardia. In the secondary prevention of sudden cardiac death, the patient was implanted with a cardioverter-defibrillator. The thrombus found in the left ventricle was successfully treated with anticoagulants.

Key words: non-compaction cardiomyopathy, heart failure, arrhythmic manifestation, echocardiography, ventricular tachycardia, implantable cardioverter-defibrillator, left ventricular apical thrombus

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 134–137

## Introduction

Non-compaction cardiomyopathy (NCC) is a rare form of cardiomyopathy, defined by the European Society of Cardiology (ESC) classification as unclassified cardiomyopathy. On the other hand, the American Heart Association (AHA) classification considers NCC to be genetic cardiomyopathy. NCC most commonly affects the left ventricle and manifests with abnormal myocardial structure. This pathology involves the presence of a two-layered left ventricular wall within the non-compacted segments: an inner non-compacted (NC) layer and an compacted (C) layer [1, 2].

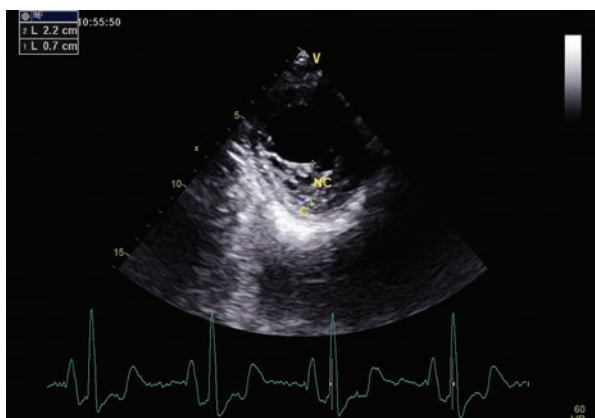
The prevalence of NCC is not precisely known. According to various sources it ranges from 0.05–0.26% of the general population of adults referred to echocardiography. Clinically, NCC may be asymptomatic for a long time. The first symptoms are those typical of heart failure or cardiac arrhythmia. Sudden cardiac death may be the first manifestation. The triad of typical symptoms is completed by thromboembolic complications. In this group of patients, monomorphic ventricular tachycardia predominates. Both,

monomorphic and polymorphic, ventricular tachycardia can be found in one third of patients. The diagnosis is based on transthoracic echocardiography (TTE) and cardiac magnetic resonance (CMR).

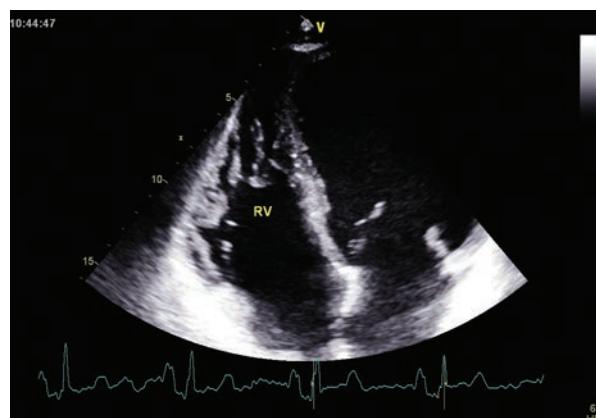
The most clinically useful criteria for diagnosing left ventricular non-compaction (LVNC) are those presented by Jenni [3]. The diagnosis of this cardiac pathology requires the detection of a two-layered structure of the left ventricular wall together with an outer, epicardial, compacted layer (C) and an inner, endocardial, thicker non-compacted layer (NC); a thickness ratio of NC:C > 2 measured in parasternal short axis view during late systole, and the presence of blood flow directly from the left ventricular chamber into the sinuses formed between trabeculae of the non-compacted layer. Right ventricular non-compaction (RVNC) may accompany LVNC, and there are no separate, generally accepted criteria for diagnosing this pathology in the right ventricle. Currently, there is no specific therapy for this condition, and a medical procedure should depend on clinical picture. In this group of patients, routine anticoagulant therapy remains to be discussed.

Address for correspondence: Grzegorz Jan Kamiński MD, Oddział Kardiologiczny SP ZOZ MSWiA, ul. Krakowska 16, 35–111 Rzeszów, Poland, e-mail: gkaminski90@gmail.com

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.



**Figure 1.** The ratio between non-compacted (NC) endocardial layer and compacted (C) epicardial layer in the end-systolic phase and parasternal short axis view



**Figure 2.** The four-chamber view – right ventricular free wall affected by non-compaction

## Case study

A man, aged 54, was admitted to the cardiology department for extended diagnosis due to a complete and brief loss of consciousness while driving a car. It was the second loss of consciousness in the patient's life.

Based on the patient's history, it was found that he had good health and for approx. a year he reported no complaints, excluding brief and mild dizziness. The possibility of toxic myocardial injury was excluded. The patient's family history raised the suspicion of sudden cardiac death in his father, who died at a young age. There were no overt signs of heart failure in the physical examination.

Electrocardiogram (ECG) monitoring showed sinus rhythm with QRS complex frequency of approx. 60/min., cardiac axis – normogram, negative T-waves in II, III, aVF, V5, V6. The poor R-wave progression in V1–V4 also paid particular attention. The ECG monitoring was stable during hospitalisation. No significant abnormalities were found on chest X-ray. In laboratory studies, an unremarkable increase in the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) was detected – 867.60 pg/mL [norm (N): 0–125]. Normal calcium, ferritin, iron, total iron binding capacity (TIBC) and creatine kinase values were also found. D-dimer levels were normal: < 170 ng/mL (N: 0–500). Echocardiography found left ventricular chamber dilatation [left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) = 70 mm, left ventricular end-systolic diameter (LVEDS) = 63 mm] with normal thickness of the basal segments of the interventricular septum and inferior wall, as well as generalised left ventricular hypokinesia with a biplane left ventricular ejection fraction (LVEF) of 22%. In the left ventricular apex and within the apical and mid segments of the inferior and lateral walls, as well as within the apical segment of the anterior wall, increased trabeculation was

depicted with a two-layered pattern of the wall, consisting of a C epicardial layer and NC endocardial layer, typical of LVNC. In the end-systolic phase, the NC:C ratio in the parasternal short axis view was approximately 3 (Figure 1). The Color Doppler imaging showed blood flow from the left ventricular lumen into the sinuses of the NC layer. The above-described imaging results met the diagnostic Jenni's [3] criteria for LVNC. The entire free wall of the right ventricle was also affected by non-compaction (Figure 2). There were no significant abnormalities found in TTE, excluding mild mitral regurgitation and trace aortic regurgitation. The whole clinical presentation enabled making the diagnosis of NCC of both ventricles. Coronary angiography found normal epicardial coronary arteries, thus excluding a coronary background of myocardial injury. The diagnosis was extended to include a 24-hour ECG Holter monitoring, which detected several episodes of non-sustained ventricular tachycardia (Figure 3). It was concluded with high probability that the loss of consciousness was cardiogenic in nature and it was associated with hazardous ventricular arrhythmia. Accordingly, the patient was implanted with an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) in the secondary prevention of sudden cardiac death. Then, a cardioverter-defibrillator test was performed under brief general anaesthesia, which confirmed proper functioning of the device. Before the patient was discharged from the hospital, an echocardiographic follow-up was performed. The said examination detected the presence of previously absent thrombus in the left ventricular apex. The presence of thrombus was confirmed by tissue Doppler imaging as well as contrast-enhanced ultrasound (Figure 4).

The therapy included bisoprolol, trandolapril, spironolactone, torasemide and unfractionated heparin used in continuous infusions, followed by vitamin K antagonist. A gradual regression of the thrombus was observed in



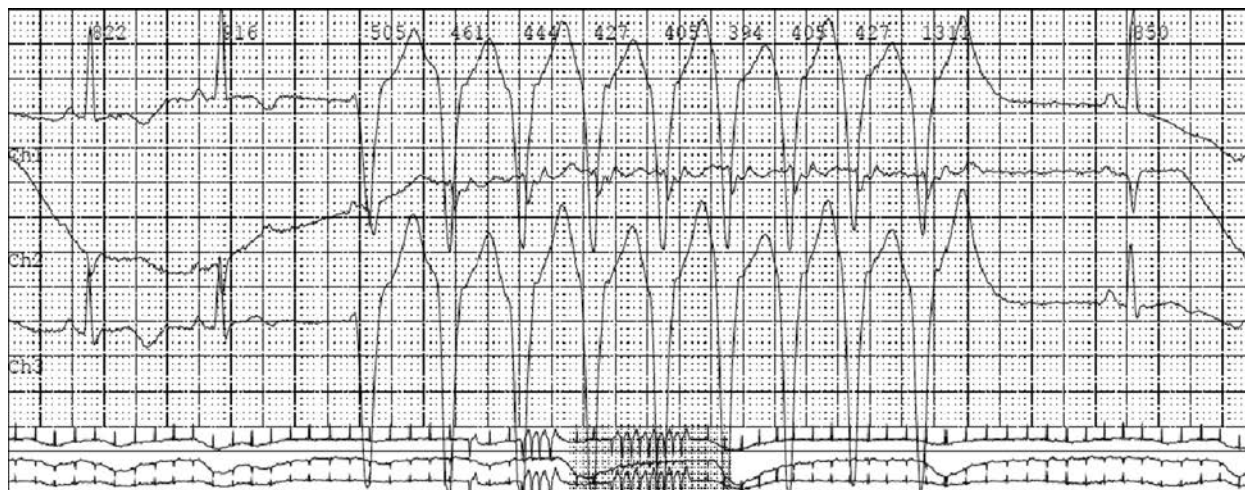


Figure 3. A non-sustained ventricular tachycardia episode detected on Holter trace

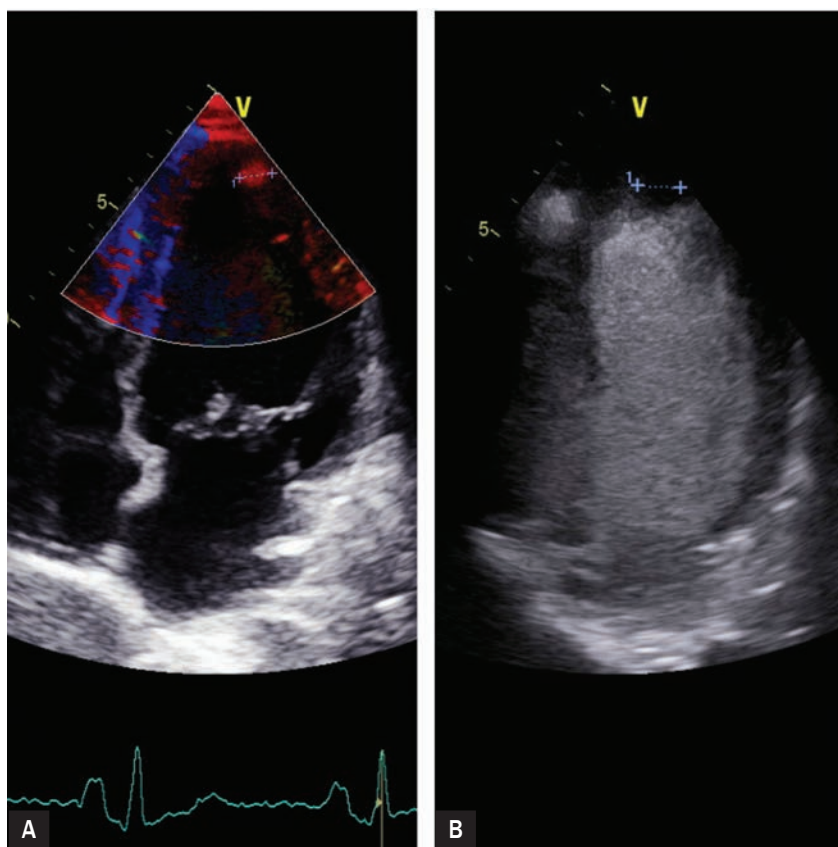


Figure 4A, B. The four-chamber view, tissue Doppler imaging and contrast-enhanced ultrasound – left ventricular apical thrombus

echocardiographic follow-ups. The patient was discharged home in good condition with a recommendation to continue treatment in an outpatient setting. Two weeks after the patient's hospital discharge, an outpatient visit revealed his overall good condition, no ICD interventions. Echocardiography excluded the left ventricular apical thrombus.

### Summary

The above-mentioned case study presents a patient without overt clinical signs of heart failure, which are the most common manifestation in a group of patients with NCC. The first manifestation of NCC was brief loss



of consciousness, the cause of which was considered to be hazardous ventricular arrhythmia. The overall clinical picture suggested the need for implantation of a cardioverter-defibrillator in the secondary prevention of sudden cardiac death. The high risk of thromboembolic complications in this group of patients is emphasised by the fact that the duration of hospitalisation was sufficient enough for the development of left ventricular apical thrombus in the patient.

The absence of typical signs of heart failure does not exclude significant myocardial damage. Early diagnosis, treatment and follow-up of this group of patients improve prognosis and prevent sudden cardiac death early enough. In the case of patients with confirmed myocardial non-compaction, despite the absence of signs or dysfunctions of the

left ventricle, echocardiographic screening of family members is recommended to exclude this pathology.

### References

1. Pietraszek N, Piotrowska-Kownacka D, Głowczyńska R. Kardiomiopatia z niescalenia mięśnia lewej komory. *Folia Cardiol.* 2018; 13(4): 378–385, doi: 10.5603/fc.2018.0081.
2. Ponikowski P, Hoffman P, Witkowski A, Lipiec P. ed. *Kardiologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.* Via Medica, Gdańsk 2019: 487–488.
3. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and patho-anatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart.* 2001; 86(6): 666–671, doi: 10.1136/heart.86.6.666, indexed in Pubmed: 11711464.

# Arytmiczna manifestacja kardiomiopatii z niescalenia obu komór

Paulina Dubiel, Grzegorz Jan Kamiński , Andrzej Curzytek

Oddział Kardiologiczny SP ZOZ MSWiA w Rzeszowie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Dubiel P, et al. Arrhythmic manifestation of non-compaction cardiomyopathy of both ventricles. Folia Cardiol. 2021; 16(2): 134–137. DOI: 10.5603/FC.2021.0016. Należy cytować wersję pierwotną

## Streszczenie

W pracy przedstawiono opis przypadku pacjenta, u którego rozpoznano rzadką kardiomiopatię z niescalenia mięśnia obu komór serca. Rozpoznanie dokonano na podstawie echokardiografii, po wykluczeniu innych możliwych przyczyn uszkodzenia mięśnia sercowego. Powodem rozpoczęcia diagnostyki kardiologicznej był wywiad omdleń, za których przyczynę ostatecznie uznano napadowe częstoskurcze komorowe. W profilaktyce wtórnej nagłej śmierci sercowej implantowano choremu wszczepialny kardiowerter-defibrylator. Stwierdzoną w lewej komorze skrzeplinę skutecznie leczono lekami przeciwzakrzepowymi.

Słowa kluczowe: kardiomiopatia z niescalenia mięśnia sercowego, niewydolność serca, manifestacja arytmiczna, echokardiografia, częstoskurcze komorowe, kardiowerter-defibrylator, skrzeplina w koniuszku lewej komory

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 138–141

## Wstęp

Kardiomiopatia z niescalenia to rzadka postać kardiomiopatii, określana według klasyfikacji *European Society of Cardiology* (ESC) mianem kardiomiopatii niesklasyfikowanej, natomiast według klasyfikacji *American Heart Association* (AHA) – uznawana za kardiomiopatię o podłożu genetycznym. Najczęściej dotyczy lewej komory i manifestuje się nieprawidłową budową miokardium. Patologia ta polega na występowaniu w zakresie segmentów niescalonych dwuwarstwowej ściany lewej komory: warstwy wewnętrznej niescalonej (NC, *non compaction*) oraz zewnętrznej scalonej (C, *compaction*) [1, 2].

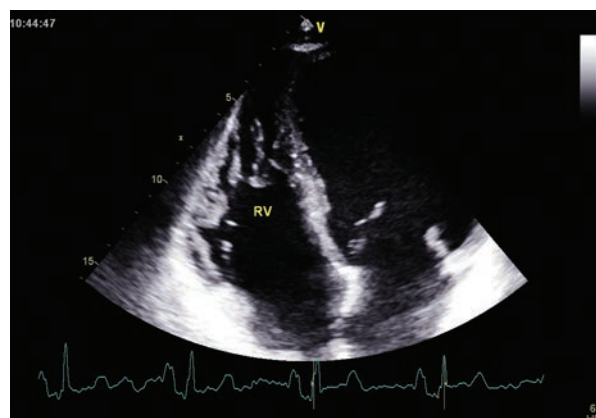
Częstość występowania nie jest dokładnie znana; według różnych źródeł wynosi 0,05–0,26% w populacji ogólnej dorosłych kierowanych na badanie echokardiograficzne. Klinicznie choroba może długo przebiegać bezobjawowo, a pierwszymi objawami są symptomy typowe dla niewydolności serca bądź zaburzenia rytmu serca. Pierwszą

manifestacją może być nagły zgon sercowy. Triadę typowych objawów uzupełniają powikłania zakrzepowo-zatorowe. W tej grupie pacjentów dominują częstoskurcze komorowe monomorficzne, a u 1/3 chorych można stwierdzić częstoskurcze mono- i polimorficzne. Podstawą rozpoznania jest echokardiografia przezklatkowa (TTE, *transthoracic echocardiography*) oraz rezonans magnetyczny serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*).

Najbardziej użytecznymi klinicznie kryteriami służącymi do rozpoznania niescalenia mięśnia lewej komory są kryteria podane przez Jenni i wsp. [3]. Do rozpoznania tej patologii serca konieczne jest stwierdzenie: dwuwarstwowej budowy ściany lewej komory z zewnętrzną, epikardialną, warstwą scaloną (C) i wewnętrzną, endokardialną, grubszą warstwą niescaloną (NC); stosunku grubości NC:C ponad 2 mierzonego w projekcji przymostkowej w osi krótkiej w fazie późnego skurczu; napływu krwi bezpośrednio z jamy lewej komory do zatok utworzonych między beleczkami warstwy niescalonej. Niescalenie prawej komory może



**Rycina 1.** Stosunek warstwy endokardialnej — niescalonej (NC, *non-compacted*) i epikardialnej — scalonej (C, *compacta*) w fazie końcowoskurczowej, w projekcji przyrostkowej w osi krótkiej



**Rycina 2.** Projekcja 4-jamowa — wolna ściana prawej komory objęta niescaleniem

towarzyszyć niescaleniu komory lewej i nie ma osobnych, ogólnie przyjętych kryteriów służących rozpoznaniu tej patologii w prawej komorze. Obecnie nie ma swoistej terapii dla tego schorzenia, a postępowanie należy kierunkować w zależności od obrazu klinicznego. Do dyskusji pozostaje rutynowe leczenie przeciwzakrzepowe w tej grupie chorych.

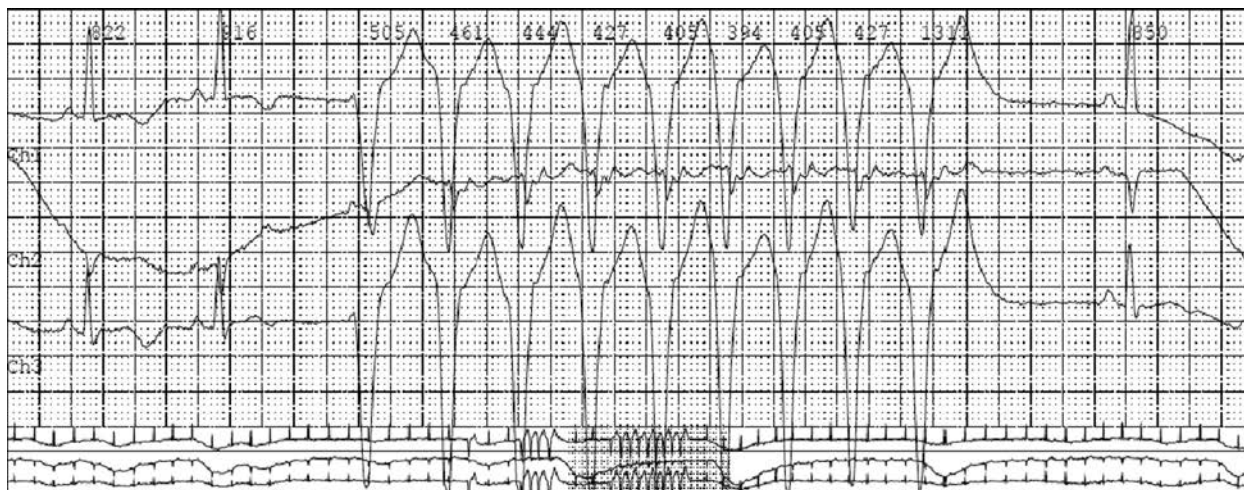
### Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 54 lat został przyjęty na oddział kardiologiczny z powodu pełnej, krótkotrwałej utraty przytomności w trakcie prowadzenia samochodu, w celu poszerzenia diagnostyki. Była to druga utrata przytomności w życiu chorego.

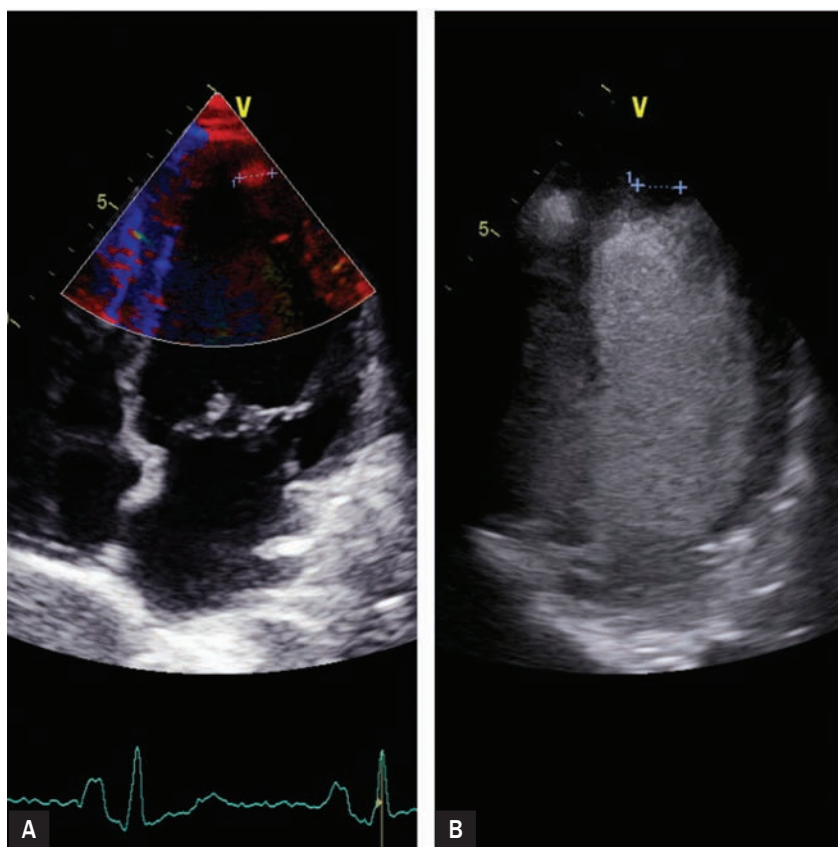
Na podstawie wywiadu ustalono, że pacjent do tej pory funkcjonował w poczuciu zdrowia i poza łagodnymi, krótkotrwałymi zawrotami głowy, występującymi od około roku, nie zgłaszał innych dolegliwości. Wykluczono możliwość toksycznego uszkodzenia miokardium. Wywiad rodzinny nasywał podejrzenie nagłego zgonu sercowego u ojca, który zmarł w młodym wieku. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono jawnych cech niewydolności serca.

W zapisie elektrokardiograficznym (EKG) stwierdzono rytm zatokowy z częstością zespołów QRS około 60/min, prawidłową oś serca (normogram), ujemne załamki T w odprowadzeniach II, III, aVF, V5 i V6. Uwagę zwracała również słaba progresja załamka R w odprowadzeniach V1–V4. Zapis w trakcie hospitalizacji był stabilny. Na zdjęciu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości. W badaniach laboratoryjnych zanotowano niezbyt wysoki wzrost stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — do 867,60 pg/ml (norma [N]: 0–125). Stwierdzono również prawidłowe wartości wapnia, ferrytyny, żelaza, całkowitej zdolności wiązania żelaza (TIBC, *total iron binding capacity*) oraz kinazy kreatynowej. Stężenie D-dimerów pozostawało w zakresie

wartości referencyjnych: poniżej 170 ng/ml (N: 0–500). W badaniu echokardiograficznym stwierdzono poszerzenie jamy lewej komory (wymiar końcoworozkurczowy lewej komory [LVEDD, *left ventricular end-diastolic diameter*] = 70 mm, wymiar końcowoskurczowy lewej komory [LVESD, *left ventricular end-systolic diameter*] = 63 mm) z prawidłową grubością segmentów podstawnych przegrody międzykomorowej i ściany dolnej, uogólnioną hipokinezą lewej komory z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) *biplane* 22%. W koniuszku lewej komory oraz w zakresie segmentów koniuszkowych i środkowych ściany dolnej i bocznej oraz segmentu koniuszkowego ściany przedniej zobrazowano wzmoczone beleczkowanie z charakterystycznym dla niescalonego mięśnia lewej komory (LVNC, *left ventricular non-compaction*) dwuwarstwowym obrazem ściany, złożonym z warstwy epikardialnej — scalonej (C) i endokardialnej — niescalonej (NC). W fazie końcowoskurczowej, w projekcji przyrostkowej w osi krótkiej, stosunek NC:C wynosił około 3 (ryc. 1). W obrazowaniu metodą kolorowego dopłemu stwierdzono napływ krwi ze światła lewej komory do zatok warstwy niescalonej. Opisany wyżej obraz spełniał kryteria diagnostyczne LVNC według Jenni [3]. Niescaleniem objęta była również cała wolna ściana prawej komory (ryc. 2). Poza łagodną niedomykalnością mitralną i śladową aortalną w TTE nie stwierdzono innych istotnych nieprawidłowości. Całość obrazu klinicznego pozwoliła na rozpoznanie kardiomiopatii z niescalenia mięśnia obu komór. Na podstawie wykonanej koronarografii stwierdzono prawidłowy obraz nasierdziowych tętnic wieńcowych, wykluczając tym samym wieńcowe tło uszkodzenia mięśnia sercowego. Rozszerzono diagnostykę o 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera, w którym zarejestrowano kilkanaście epizodów nieutralonego częstoskurczu komorowego (ryc. 3). Uznano, z dużym prawdopodobieństwem, że utraty przytomności miały charakter kardiogeny i wiązały się z groźną



Rycina 3. Epizod neutrwalonego częstoskurczu komorowego zarejestrowany w zapisie holterowskim



Rycina 4A, B. Projekcja 4-jamowa obrazowanie z użyciem doplera tkankowego (A) oraz kontrastu echokardiograficznego (B) – skrzeplina w koniuszku lewej komory

arytmią komorową. W związku z powyższym pacjentowi implantowano wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) w prewencji wtórnej nagłego zgonu sercowego. Następnie, w krótkotrwałym znieczuleniu ogólnym, wykonano test ICD, potwierdzając prawidłowe funkcjonowanie urządzenia. Przed wypisaniem

wykonano kontrolne badanie echokardiograficzne i stwierdzono obecność skrzepliny w koniuszku lewej komory, nieobecnej w poprzednich badaniach. Obecność zakrzepu potwierdzono w obrazowaniu z zastosowaniem doplera tkankowego, jak również dzięki podaniu kontrastu ultrasonograficznego (ryc. 4).

W leczeniu zastosowano bisoprolol, trandolapril, spironolakton, torasemid, heparynę niefrakcjonowaną we wlewie ciągłym, a następnie antagonistę witaminy K. W kontrolnych badaniach echokardiograficznych obserwowano stopniową regresję skrzepliny. Pacjenta wypisano do domu w dobrym stanie z zaleceniem kontynuacji leczenia w warunkach ambulatoryjnych. Po 2 tygodniach od wypisania ze szpitala, w czasie wizyty ambulatoryjnej, stwierdzono dobry stan ogólny chorego, brak interwencji ICD, a na podstawie echokardiografii wykluczono obecność skrzepliny w koniuszku lewej komory.

## Podsumowanie

Powyższy przypadek ukazuje chorego bez jawnych klinicznie objawów niewydolności serca, które są najczęstszą manifestacją w grupie pacjentów z kardiomiopatią z niescalenia. Pierwszą manifestacją choroby były krótkotrwałe utraty przytomności, za których przyczynę uznano groźne, komorowe zaburzenia rytmu serca. Całość obrazu klinicznego nasuwała konieczność implantacji ICD w profilaktyce wtórnej nagłego zgonu sercowego. Jak duże może być ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w tej grupie chorych, uwydatnia fakt, że sam czas hospitalizacji wystarczył, aby

u chorego doszło do wytworzenia skrzepliny w koniuszku lewej komory.

Brak typowych objawów niewydolności serca nie wyklucza znacznego uszkodzenia miokardium. Odpowiednio wcześniej dokonane rozpoznanie, leczenie i obserwacja chorych z tej grupy poprawiają rokowanie i pozwalają odpowiednio wcześniej zapobiegać nagłemu zgonowi sercowemu. W przypadku pacjentów z potwierdzonym niescaleniem mięśnia sercowego, mimo braku objawów czy dysfunkcji lewej komory, zaleca się przesiewowe badania echokardiograficzne członków rodziny w celu wykluczenia tej patologii.

## Piśmiennictwo

1. Pietraszek N, Piotrowska-Kownacka D, Głowczyńska R. Kardiomiopatia z niescalenia mięśnia lewej komory. *Folia Cardiol.* 2018; 13(4): 378–385, doi: 10.5603/fc.2018.0081.
2. Ponikowski P, Hoffman P, Witkowski A, Lipiec P. ed. *Kardiologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.* Via Medica, Gdańsk 2019: 487–488.
3. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathological characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart.* 2001; 86(6): 666–671, doi: 10.1136/heart.86.6.666, indexed in Pubmed: 11711464.



# A young patient burdened with many diseases with a very high cardiovascular risk; a therapeutic challenge not only for the doctor

Klaudia Mickiewicz<sup>1</sup>, Mateusz Puchalski<sup>1</sup>, Emilia Sawicka<sup>2</sup>, Anna Lisowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Students' Scientific Circle at the Cardiology Clinic, University Clinical Hospital in Białystok, Białystok, Poland

<sup>2</sup>Cardiology Clinic, University Clinical Hospital in Białystok, Białystok, Poland

## Abstract

A 39-year-old patient with hypertension and a 28-year history of type 1 diabetes with numerous complications in the form of microangiopathy and macroangiopathy was admitted to the Cardiology Clinic due to recurrent angina pectoris accompanied by the intensification of ischemic electrocardiographic (ECG) changes and symptoms of heart failure. In addition, a history of hyperlipidemia, chronic kidney disease, Graves' disease at euthyroid stage.

On admission, the patient hemodynamically stable, arterial pressure – 129/75 mm Hg, regular heart rate, without signs of losses in the pulmonary circulation, visible swelling of the lower limbs and trophic changes on the lower shank. In laboratory tests, mildly impaired renal function (glomerular filtration 56 ml/min), high blood glucose values (up to 350 mg/dL), glycated hemoglobin 8.7%, hypercholesterolemia. The echocardiographic study showed a worsening of the left ventricular systolic function compared to the previous assessment – a decrease in ejection fraction from 46 to 35%, on ECG – left anterior hemiblock, features of past and anterior wall infarction.

During hospitalization, the therapy of coronary heart disease, hypertension (ramipril, bisoprolol, spironolactone, and furosemide), diabetes (insulin initially used at a variable flow pump, followed by intensive insulin therapy and hyperlipidemia was modified), obtaining satisfactory results in relation to the initial ones. Extended release nitrates were included, and antiplatelet treatment with ticagrelor was continued. Due to elevated cholesterol, the dose of atorvastatin was increased. In case of therapy failure, the PCSK9 inhibitor (evolcumab) and family diagnosis of hypercholesterolemia were considered.

Despite the treatment, angina ailments increased, the ECG performed during the pain revealed ischemic lesions. By decision of the Heart Team, the patient was qualified for accelerated surgery for myocardial revascularization.

Key words: young patient, type 1 diabetes, dyslipidemia, arterial hypertension, comorbidities

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 142–144

## Introduction

Arterial hypertension, diabetes, coronary artery disease and hyperlipidemia, known as diseases of affluence, are a growing problem in medical practice. In the context of diagnosis, treatment and prevention of complications, the occurrence of many overlapping diseases is a particularly

difficult challenge which both the doctor and the patient must face. Usually, the lack of a satisfactory therapeutic effect is a consequence of failure to follow recommendations, which, especially when combined with the treatment that does not comply with the latest guidelines and lack of cooperation at the doctor-patient level, can lead to disastrous health consequences even at an early age [1].

Address for correspondence: Klaudia Mickiewicz, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Kardiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24A, 15–276 Białystok, Poland, phone +48 831 86 56, e-mail: kl.k.mickiewicz@gmail.com

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

## Case report

A 39-year-old patient was admitted to the Clinic of Cardiology because of recurrent angina complaints, ischemic changes in electrocardiogram (ECG) and symptoms of heart failure in the form of exercise-induced dyspnea [New York Heart Association (NYHA II)]. Medical history: stable coronary artery disease [Canadian Cardiovascular Society (CCS II)], long-term uncontrolled arterial hypertension, 28-year history of poorly controlled type 1 diabetes treated using the intensive insulin therapy regimen [maximum value of glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) 14.8%, blood glucose values up to 350 mg/dL], with complications – microangiopathy (diabetic retinopathy – status post-surgery for retinal detachment of the left eye, diabetic nephropathy, diabetic polyneuropathy) and macroangiopathy (2013 – right lower leg amputation due to non-healing neuroischaemic ulcer), past myocardial infarction (three times), numerous percutaneous coronary interventions [2010 – anterior wall myocardial infarction [anterior ST-elevation myocardial infarction (STEMI) treated with percutaneous coronary intervention (PCI) of the left anterior descending together with drug-eluting stent (DES) implantation; October 2016 – re-angioplasty of a left anterior descending, two DES implantation, November 2016 – anterior STEMI due to stent thrombosis, thrombectomy and PCI of a left anterior descending with implantation of another DES]. In addition, combined hyperlipidemia, chronic kidney disease [stage G3a acc. to Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO 2012)], Graves' disease (currently in the stage of euthyrosis; previously treated with thiamazole). The patient was under the care of a diabetology and cardiology clinic. The patient was treated pharmacologically on a regular basis. It should be added that the patient's passive attitude during the treatment process and his negative attitude towards therapeutic decisions raise doubts as to the patient's compliance with recommendations.

On admission to the hospital, the patient was hemodynamically, cardiovascularly and respiratorily stable, fully conscious and verbally responsive. Physical examination: regular cardiac activity, no signs of pulmonary hemostasis, swelling of the lower limbs and trophic lesions of the lower legs. Arterial blood pressure – 129/75 mm Hg, heart rate – 98/min. Laboratory tests: kidney failure [glomerular filtration rate (GFR) 56 mL/min], HbA<sub>1c</sub> – maximum values in the medical history, i.e. 14.8%, combined hyperlipidemia [total cholesterol 365 mg/dL, low-density lipoproteins (LDL) 259 mg/dL, triglycerides (TG) 223 mg/dL]. ECG: sinus rhythm – 66/min., left anterior hemiblock (LAH), and signs of the past anterior and inferior wall myocardial infarction. Echocardiography: deterioration of left ventricular systolic function compared to the previous evaluation (April 2017) – ejection fraction (EF) decrease from 46% to 35%.

The therapy of ischemic heart disease, arterial hypertension, hyperlipidemia, and diabetes was modified during hospitalization, obtaining satisfactory results compared to the initial ones. Medications used: ticagrelor 2 × 90 mg, acetylsalicylic acid (ASA) 1 × 75 mg, ramipril 1 × 5 mg, bisoprolol 1 × 10 mg, ivabradine 2 × 7.5 mg, spironolactone 1 × 25 mg, atorvastatin 1 × 40 mg, furosemide 1 × 1 ampoule (administered intravenously). Long-acting nitrates were added, and the antiplatelet therapy with ticagrelor was continued. In the case of the diabetes treatment, insulin in a variable flow pump was initially applied, followed by intensive insulin therapy (insulin glulisine and glargine), gradually achieving satisfactory blood glucose values and a decrease of HbA<sub>1c</sub> up to 8.7%. Despite the therapy with atorvastatin, high levels of LDL-cholesterol and TG were noted. The dose of statin was increased to 80 mg and ezetimibe was added to the therapy. In case of failure, proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) inhibitor (evolocumab) and diagnosis for familial hypercholesterolemia were considered.

In spite of pharmacotherapy, angina complaints were recurring. Echocardiography performed during the chest pain revealed that ischemic lesions above the anterior wall were found to be worse (negative T wave in leads V2–V4). By decision of the patient's cardiologist, the patient had been qualified for an expedited surgical procedure of myocardial revascularization, which was performed in the Cardiac Surgery Department of the University Hospital.

## Discussion

According to the 2019 European Society of Cardiology (ESC) guidelines, a patient suffering from type 1 diabetes (lasting over 20 years) with numerous complications, cardiovascular disease, hypercholesterolemia and arterial hypertension is classified as an extreme high-risk cardiovascular patient despite their young age. In this group, special attention is paid to the necessity of tight blood glucose control; the recommended HbA<sub>1c</sub> level is < 6.5% [2], the blood pressure should be reduced to < 130 and < 80 mm Hg for systolic and diastolic arterial blood pressure respectively [3].

In the group of extreme high cardiovascular risk, during secondary prevention, the recommended target value for LDL is to reduce it by 50% and reach the LDL target value ≤ 55 mg/dL. A special group should be identified (patients who have had a second cardiovascular event associated with atherosclerosis within the last two years while taking the maximum, tolerable dose of statin) – a reduction of LDL < 40 mg/dL may be considered among these patients. In the case of a maximum dose of statin with a lack of satisfactory therapeutic effect it is justified to include ezetimibe, followed by PCSK9 inhibitors.

Furthermore, in such patients, special attention is paid to the appropriateness of prolonged dual antiplatelet therapy to prevent cardiovascular events. It should be remembered that the coexistence of diabetes and vascular diseases of the lower extremities increases the risk of limb amputation by 5 times, and this risk increases with the duration of the disease.

The ESC 2019 guidelines for the diagnosis and treatment of chronic coronary syndromes indicate the benefits of combination therapy (ASA + rivaroxaban) in patients with chronic coronary syndromes, diabetes, and peripheral artery disease (PAD) [4]. In the COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) trial, the use of such therapy was associated with a reduction in the number of ischemic events compared to ASA monotherapy. Particularly high reduction of cardiovascular risk was observed in patients with diabetes, PAD, moderate chronic kidney disease, i.e. in those like the patient in question [5].

The procedure described above will reduce the prevalence rate of adverse cardiovascular events. The problem is the lack of certainty regarding the continuity of treatment in outpatient conditions, especially that the percentage of patients with chronic diseases that do not comply with medical recommendations is estimated to be as high as 60% [1]. To achieve therapeutic success, the necessity of applying the model of doctor-patient equivalence, where the level of adherence to medical recommendations is increased by the patient's active participation in the therapeutic process, is increasingly emphasized [6]. The necessity for doctors to follow the recommendations of

scientific societies concerning effective treatment of particular disease entities is not without significance either.

### Conflict of interest

---

The authors declare no conflict of interest.

### References

1. Winnicki M, Basiński K, Szyndler A, et al. Jak poprawić stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych i jakość współpracy lekarz-pacjent? *Choroby Serca i Naczyń*. 2016; 13(3): 194–202.
2. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetol*. 2019; 8(1): 1–95, doi: 10.5603/dk.2019.0001.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2): 255–323, doi: 10.1093/eurheartj/ehz486, indexed in Pubmed: 31497854.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41(3): 407–477, doi: 10.1093/eurheartj/ehz425, indexed in Pubmed: 31504439.
5. Vanassche T, Verhamme P, Anand SS, et al. Risk factors and clinical outcomes in chronic coronary and peripheral artery disease: an analysis of the randomized, double-blind COMPASS trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27(3): 296–307, doi: 10.1177/2047487319882154, indexed in Pubmed: 31615291.
6. Vahdat S, Hamzehgardeshi L, Hessam S, et al. Patient involvement in health care decision making: a review. *Iran Red Crescent Med J*. 2014; 16(1): e12454, doi: 10.5812/ircmj.12454, indexed in Pubmed: 24719703.

# Młody pacjent obciążony wieloma chorobami i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – wyzwanie terapeutyczne nie tylko dla lekarza

Klaudia Mickiewicz<sup>1</sup>, Mateusz Puchalski<sup>1</sup>, Emilia Sawicka<sup>2</sup>, Anna Lisowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Kardiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku

<sup>2</sup>Klinika Kardiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Mickiewicz K, et al. A young patient burdened with many diseases with a very high cardiovascular risk; a therapeutic challenge not only for the doctor. *Folia Cardiol.* 2021; 16(1): 142–144.

DOI: 10.5603/FC.2021.0006. Należy cytować wersję pierwotną

## Streszczenie

Pacjent w wieku 39 lat z nadciśnieniem tętniczym oraz 28-letnim wywiadem źle kontrolowanej cukrzycy typu 1, z licznymi powikłaniami pod postacią mikro- i makroangiopatii został przyjęty do kliniki kardiologii z powodu nawracających od około tygodnia dolegliwości dławicowych z towarzyszącym nasileniem zmian niedokrwiennych w elektrokardiogramie (EKG) nad ścianą przednią oraz objawów niewydolności serca pod postacią duszności wysiłkowej. Ponadto w wywiadzie stwierdzono hiperlipidemię, przewlekłą chorobę nerek i chorobę Gravesa-Basedowa w stadium eutyreozy.

Przy przyjęciu chory był stabilny hemodynamicznie, ciśnienie tętnicze wynosiło 129/75 mm Hg, czynność serca pozostawała miarowa, bez cech zastoju w krążeniu płucnym, były obecne obrzęki kończyn dolnych oraz zmiany troficzne na lewym podudziu. W badaniach laboratoryjnych wykazano łagodnie upośledzoną funkcję nerek (filtracja kłębuszkowa 56 ml/min), wysokie wartości glikemii (do 350 mg/dl), odsetek hemoglobiny glikowanej 8,7% i hipercholesterolemię. W badaniu echokardiograficznym ujawniono pogorszenie funkcji skurczowej lewej komory (spadek frakcji wyrzutowej z 46% do 35%), a w EKG blok przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa oraz cechy przebytego zawału ściany dolnej i przedniej.

W trakcie hospitalizacji zmodyfikowano terapię choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego (ramipril, bisoprolol, spironolakton, furosemid) i cukrzycy (insulina w pompie o zmiennym przepływie, następnie intensywna insulino-terapia oraz hiperlipidemii), uzyskując wyniki satysfakcjonujące w stosunku do wyjściowych. Dołączono nitraty o przedłużonym uwalnianiu i kontynuowano leczenie przeciwplatekcyjne tikagrelorem. Ze względu na utrzymujące się wysokie stężenie cholesterolu zwiększono dawkę atrowastatyny oraz dołączono do terapii ezetimib, biorąc również pod uwagę podanie inhibitora PCSK9 (ewolukumabu) oraz diagnostykę w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej w przypadku niepowodzenia terapii.

Mimo leczenia dolegliwości dławicowe nawracały, a w wykonanym w czasie występowania bólu zapisie EKG stwierdzono nasilenie zmian niedokrwiennych. Decyzją kardiogrupy pacjenta zakwalifikowano do przyspieszonego zabiegu chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego.

Słowa kluczowe: młody pacjent, cukrzyca typu 1, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, choroby współistniejące

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 145–147

## Wstęp

Nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba wieńcowa oraz hiperlipidemia – nazywane chorobami cywilizacyjnymi – stanowią narastający problem w praktyce lekarskiej. Szczególnie trudnym wyzwaniem w kontekście diagnostyki, leczenia i zapobiegania powikłaniom okazuje się występowanie wielu, nakładających się na siebie schorzeń, któremu musi stawić czoło zarówno lekarz, jak i pacjent. Często brak zadowalającego efektu postępowania terapeutycznego jest konsekwencją nieprzestrzegania zaleceń, co szczególnie w połączeniu z niezgodnym z najnowszymi wytycznymi leczeniem i brakiem współpracy między pacjentem a lekarzem już w młodym wieku prowadzić może do katastrofalnych następstw zdrowotnych u chorego [1].

## Opis przypadku

Pacjent w wieku 39 lat został przyjęty do kliniki kardiologii z powodu nawracających dolegliwości dławicowych, zmian niedokrwiennych w elektrokardiogramie (EKG) oraz objawów niewydolności serca pod postacią duszności wysiłkowej (II klasa wg New York Heart Association [NYHA]). W wywiadzie stwierdzono stabilną chorobę wieńcową (II klasa wg *Canadian Cardiovascular Society* [CCS]) wieloletnie, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, 28-letni wywiad źle kontrolowanej cukrzycy typu 1 leczonej według schematu intensywnej insulinoterapii (maksymalna wartość hemoglobiny glikowanej [HbA<sub>1c</sub>]: 14,8%, wartości glikemii do 350 mg/dl), z powikłaniami w postaci mikroangiopatii (retinopatia cukrzycowa – stan po operacji odwarstwienia siatkówki lewego oka, nefropatia cukrzycowa, polineuropatia cukrzycowa) i makroangiopatii (w 2013 r. amputacja prawego podudzia z powodu niegojącego się owrzodzenia neuroniedokrwiennego), po 3-krotnym zawale serca, licznych przeszskórnych interwencjach wieńcowych (w 2010 r. zawał serca z uniesieniem odcinka ST [STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*] ściany przedniej leczony przeszskórną interwencją wieńcową [PCI, *percutaneous coronary intervention*] gałęzi przedniej zstępującej z implantacją stentu uwalniającego lek [DES, *drug-eluting stent*], w październiku 2016 r. ponowna angioplastyka gałęzi przedniej zstępującej, implantacja 2 DES, w listopadzie 2016 r. STEMI ściany przedniej w wyniku zakrzepicy w stentach, trombotomia i PCI gałęzi przedniej zstępującej z implantacją kolejnego DES). Ponadto w wywiadzie wykazano hiperlipidemię mieszaną, przewlekłą chorobę nerek (stadium G3a wg *Kidney Disease Improving Global Outcomes* [KDIGO] w 2012 r.) oraz chorobę Gravesa-Basedowa (obecnie w stadium eutyreozy, wcześniej leczonej tiamazolem). Pacjent pozostawał pod opieką poradni diabetologicznej i kardiologicznej. Regularnie był leczony farmakologicznie. Należy dodać, że bierna postawa pacjenta w trakcie procesu leczniczego

oraz jego negatywny stosunek do podejmowanych decyzji terapeutycznych budziły wątpliwość co do stosowania się przez niego do zaleceń.

Przy przyjęciu pacjent był stabilny hemodynamicznie i wydolny krążeniowo-oddechowo, w pełnym kontakcie logiczno-słownym. W badaniu przedmiotowym zaobserwowano miarową czynność serca, bez cech zastojów w krążeniu płucnym, obrzęki kończyn dolnych oraz zmiany troficzne podudzi. Ciśnienie tętnicze wynosiło 129/75 mm Hg, a tętno 98/min. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono upośledzoną funkcję nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej [GFR, *glomerular filtration rate*] 56 ml/min), maksymalne wartości HbA<sub>1c</sub> w wywiadzie 14,8%, hiperlipidemię mieszaną (stężenie cholesterolu całkowitego 365 mg/dl, frakcji lipoprotein o niskiej gęstości [LDL, *low-density lipoprotein*] 259 mg/dl, triglicerydów [TG, *triglycerides*] 223 mg/dl). W zapisie EKG ujawniono rytm zatokowy wynoszący 66/min, blok przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa (LAH, *left anterior hemiblock*) oraz cechy przebytego zawału ścian dolnej i przedniej. W badaniu echokardiograficznym wykazano pogorszenie funkcji skurczowej lewej komory w porównaniu z poprzednią oceną (w kwietniu 2017 r.) – obniżenie frakcji wyrzutowej (EF, *ejection fraction*) z 46% do 35%.

W trakcie hospitalizacji zmodyfikowano terapię choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii oraz cukrzycy, uzyskując satysfakcjonujące rezultaty w stosunku do wartości wyjściowych. Zastosowano: tikagrelor w dawce 2 razy 90 mg, kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce 75 mg, ramipril w dawce 5 mg, bisoprolol w dawce 10 mg, iwabradynę w dawce 2 razy 7,5 mg, spironolakton w dawce 25 mg, atorwastatynę w dawce 40 mg, furosemid w dawce jedna ampułka dożylnie (*i.v., intravenous*). Dołączono nitraty o przedłużonym uwalnianiu i kontynuowano leczenie przeciwplatekowe tikagrelorem. W leczeniu cukrzycy początkowo stosowano insulinę w pompie o zmiennym przepływie, następnie intensywną insulinoterapię (insuliny glulizynowa i głarginowa), stopniowo uzyskując zadowalające wartości glikemii oraz obniżenie HbA<sub>1c</sub> do 8,7%. Uwagę zwracały wysokie stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz TG mimo stosowanego leczenia atorwastatyną. Dawkę statyny zwiększono do 80 mg oraz dołączono ezetimib. W przypadku niepowodzenia rozważano podanie inhibitora konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexiny 9 ([PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin 9*] ewolukumab) oraz diagnostykę w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej.

Mimo farmakoterapii dolegliwości dławicowe nawracały. W wykonanym w czasie występowania bólu zapisie EKG stwierdzono nasilenie zmian niedokrwiennych nad ścianą przednią (ujemne załamki T w odprowadzeniach V2–V4). Decyzją kardiogrupy pacjenta zakwalifikowano do przyspieszonego zabiegu chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego, którą przeprowadzono w klinice kardiologii.



## Dyskusja

Zgodnie z wytycznymi *European Society of Cardiology* (ESC) z 2019 roku chory na cukrzycę typu 1 trwającą dłużej niż 20 lat z licznymi powikłaniami, chorobą układu sercowo-naczyniowego, hipercholesterolemią i nadciśnieniem tętniczym, mimo młodego wieku, jest klasyfikowany jako obciążony bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W tej grupie szczególną uwagę zwraca się na konieczność ścisłej kontroli glikemii, zaleca się, aby wartość HbA<sub>1c</sub> mieściła się poniżej 6,5% [2], a ciśnienie tętnicze powinno się obniżyć do poniżej 130 mm Hg i mniej niż 80 mm Hg odpowiednio dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego [3].

W grupie bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, w prewencji wtórnej, zaleca się obniżenie wartości cholesterolu frakcji LDL o 50% i osiągnięcie jego docelowego stężenia nieprzekraczającego 5,5 mg/dl. Należy wyodrębnić specyficzną grupę (pacjenci, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiło drugie zdarzenie sercowo-naczyniowe związane z miażdżycą w trakcie przyjmowania maksymalnej, tolerowanej dawki statyny), w której można rozważyć obniżanie wartości cholesterolu frakcji LDL poniżej 40 mg/dl. W przypadku braku satysfakcjonującego efektu terapeutycznego mimo stosowania maksymalnej dawki statyny uzasadnione jest włączenie ezetimibu, a następnie inhibitora PCSK9.

Ponadto u takich pacjentów zwraca się szczególną uwagę na zasadność przedłużonej, podwójnej terapii przeciwplatekowej w celu prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Trzeba pamiętać, że współistnienie chorób naczyń kończyn dolnych i cukrzycy 5-krotnie zwiększa ryzyko amputacji kończyny, a ryzyko to zwiększa się z czasem trwania choroby.

W wytycznych ESC z 2019 roku, dotyczących rozpoznania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych, wskazuje się na korzyści z zastosowania terapii łączonej ASA z riwaroksabanem u pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi, cukrzycą oraz chorobą tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) [4]. W badaniu COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) zastosowanie takiej terapii wiązało się ze zmniejszeniem liczby epizodów niedokrwienych w porównaniu ze stosowaniem monoterapii ASA. Szczególnie wysoką redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowano

u pacjentów z cukrzycą, PAD i umiarkowaną przewlekłą chorobą nerek, czyli takich, jak opisywany [5].

Opisane wyżej postępowanie umożliwia ograniczenie częstości występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Problemem jest brak pewności odnośnie do zachowania ciągłości leczenia w warunkach ambulatoryjnych, szczególnie że odsetek pacjentów z chorobami przewlekłymi niestosujących się do zaleceń lekarskich szacuje się na aż 60% [1]. Coraz częściej, w celu osiągnięcia sukcesu terapeutycznego, podkreśla się konieczność stosowania modelu równorzędności lekarza i pacjenta, który – dzięki aktywnemu udziałowi w procesie terapeutycznym – zwiększa poziom stosowania się do zaleceń lekarskich [6]. Nie bez znaczenia pozostaje również konieczność przestrzegania przez lekarzy zaleceń towarzystw naukowych dotyczących skutecznego leczenia poszczególnych jednostek chorobowych.

## Piśmiennictwo

1. Winnicki M, Basiński K, Szyndler A, et al. Jak poprawić stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych i jakość współpracy lekarz-pacjent? *Choroby Serca i Naczyń*. 2016; 13(3): 194–202.
2. Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetol*. 2019; 8(1): 1–95, doi: 10.5603/dk.2019.0001.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2): 255–323, doi: 10.1093/eurheartj/ehz486, indexed in Pubmed: 31497854.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41(3): 407–477, doi: 10.1093/eurheartj/ehz425, indexed in Pubmed: 31504439.
5. Vanassche T, Verhamme P, Anand SS, et al. Risk factors and clinical outcomes in chronic coronary and peripheral artery disease: an analysis of the randomized, double-blind COMPASS trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27(3): 296–307, doi: 10.1177/2047487319882154, indexed in Pubmed: 31615291.
6. Vahdat S, Hamzehgardeshi L, Hessam S, et al. Patient involvement in health care decision making: a review. *Iran Red Crescent Med J*. 2014; 16(1): e12454, doi: 10.5812/ircmj.12454, indexed in Pubmed: 24719703.

# Myocardial infarction complicated by left ventricle thrombus: vitamin K antagonists as first-line treatment?

Dominika Kukla<sup>1</sup>, Kamil Woźnica<sup>1</sup>, Bernadetta Bielecka<sup>2</sup>, Agnieszka Major<sup>1,2</sup>,  
Iwona Gorczyca<sup>1,2</sup>, Beata Woźakowska-Kapłon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Collegium Medicum, Jan Kochanowski University in Kielce, Poland*

<sup>2</sup>*1<sup>st</sup> Clinic of Cardiology and Electrotherapy, Swietokrzyskie Cardiology Centre in Kielce, Poland*

## Abstract

The article presents the case of a 59-year-old patient hospitalized due to myocardial infarction with ST-segment elevation, who developed a thrombus in the apex of the left ventricle in the early post-infarction period.

Key words: myocardial infarction, left ventricular thrombus, vitamin K antagonists

Folia Cardiologica 2021; 16, 2: 148–150

## Introduction

The presence of thrombus in the left ventricle of the heart is one of the complications of acute coronary syndrome, associated with an increased risk of ischaemic stroke or systemic embolism [1]. The incidence of thrombus in cardiac cavities as a complication of myocardial infarction is not high, and it is estimated that it occurs in less than 1% patients [2]. Factors which significantly increase the risk of thrombus formation include: myocardial infarction of the anterior wall, left ventricular ejection fraction < 35%, dyskinesia of the apex or left ventricular aneurysm [3]. Treatment of patients with left ventricular thrombus consists in administering a vitamin K antagonist (VKA) for 3–6 months [4]. We present a clinical case report of a 59-year-old man hospitalized due to myocardial infarction complicated by a thrombus in the left ventricular apex.

## Case study

A 59-year-old man was admitted to the cardiac intensive care unit due to acute coronary syndrome with ST-segment elevation (STEMI, ST-elevation myocardial infarction).

Electrocardiography performed on admission revealed ST-segment elevation in the form of Pardee's wave in leads V1–V6 (Figure 1). Laboratory tests revealed hypoglycaemia 218 mg/dL (reference value 65–100 mg/dL), elevated concentration of myocardial necrosis markers: creatine kinase-myocardial bound (CK-MB) – 54 U/L (reference value 0–39 U/L), creatine phosphokinase (CPK) – 706 U/L (reference value 60–390 U/L) and troponin T – 453,1 ng/L (reference value 0.0–14.1 ng/L). The patient had a history of cardiovascular risk factors: long-term nicotine use (30 pack-years), type 2 diabetes and hypercholesterolemia [high-density lipoproteins (HDL) – 31 mg/dL, low-density lipoproteins (LDL) – 118 mg/dL, triglycerides – 119 mg/dL]. The patient had not been receiving chronic treatment for his cardiovascular conditions and was managing diabetes with diet.

Transthoracic echocardiograph performed on admission revealed akinesis of the apex and the central and apical segments of the adjacent walls. Left ventricular ejection fraction was at 25%. Coronary angiography revealed a critical 90% stenosis in the proximal segment of the anterior descending branch of the left coronary artery. At the same time, percutaneous coronary intervention (PCI)

Address for correspondence: Dominika Kukla, *Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach*, al. IX Wieków Kielce 19A, 25–317 Kielce, Poland, e-mail: dominikakukla77@gmail.com

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

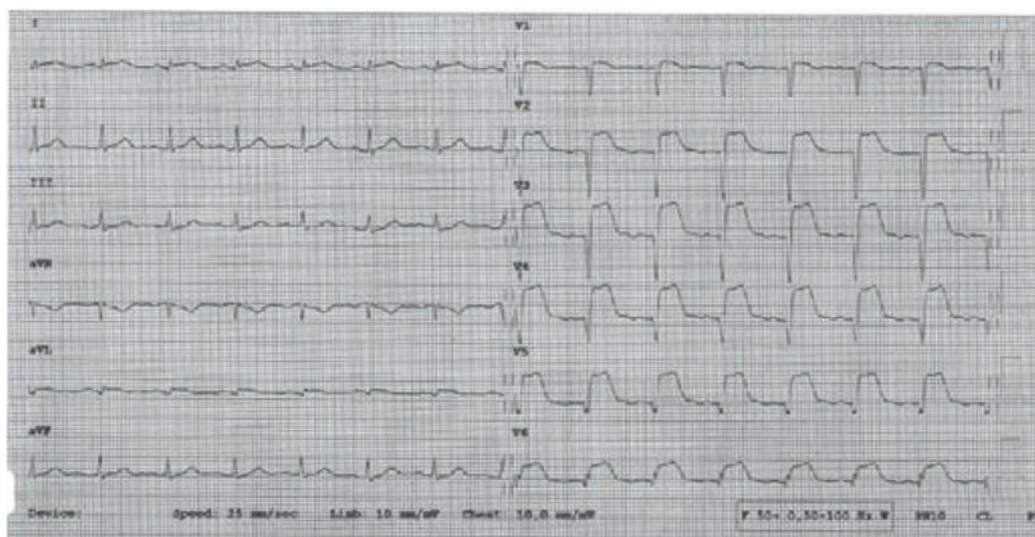


Figure 1. Electrocardiogram – sinus rhythm, regular, frequency of 88/min, normogram, ST-segment elevation in leads V1–V6

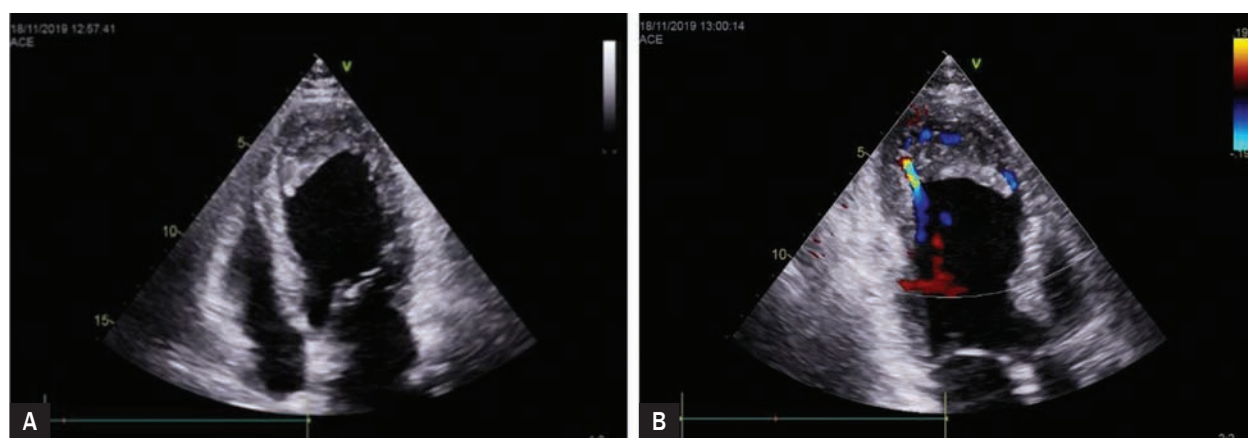


Figure 2A, B. Transthoracic echocardiography: thrombus in the left ventricular apex in four-chamber apical view and three-chamber apical view

with drug-eluting stent (DES) implantation was performed without complications.

The evolution of the myocardial infarction was observed in follow-up (ECG) conducted during the hospitalization. It revealed a thrombus in the lumen of the left ventricular apex (Figure 2), left ventricular ejection fraction was at 34%. The patient was discharged from the hospital 7 days after the infarction with the following recommendations regarding further treatment: acetylsalicylic acid 75 mg, clopidogrel 75 mg, warfarin 5 mg [controlling the international normalized ratio (INR), which should be at 2–2.5], bisoprolol 5 mg, ramipril 5 mg, atorvastatin 80 mg, eplerenone 50 mg, metformin 1,000 mg and empagliflozin 10 mg. The patient was instructed to report to follow-up echocardiography after 3 months.

## Discussion

VKAs have been used to prevent and treat thromboembolic complications for over 50 years. Currently, they are increasingly often replaced with novel non-vitamin K antagonist anticoagulants (NOAC). NOACs are at least as effective as VKAs and show a higher safety profile. NOACs are preferred for the treatment of patients with such diseases as atrial fibrillation and venous thromboembolism [5, 6]. However, VKA treatment remains the first-line therapy in patients with mechanical heart valves, atrial fibrillation with moderate or severe mitral stenosis as well as patients with left ventricular thrombus [4, 7].

Left ventricular thrombus formation may be a complication of myocardial infarctions, particularly those involving

the anterior wall, the apex and apical segments [8]. Other factors favouring the thrombus formation include left ventricular ejection fraction < 35% and apical dyskinesia or left ventricular aneurysm [3]. Due to the fact that thrombus may form after approximately 24 hours from the occurrence of acute coronary syndrome, it is important to perform follow-up echocardiography in days following the infarction. Two-dimensional transthoracic echocardiography is highly specific (85–95%) and sensitive (95%) in the detection of left ventricular thrombi. Thrombi present as separate masses with well-defined margins that are distinct from the endocardium. It can be visualized during both systole and diastole. According to studies, 90% of thrombi form within 2 weeks after infarction. In some patients, thrombi formation is observed after discharge from hospital as a result of deteriorating systolic function of the left ventricle [8]. Presence of thrombus in the left ventricle is associated with an increased risk of systemic embolism, for example ischaemic brain stroke. With anticoagulation treatment, the incidence of thromboembolic events can be significantly reduced [8].

In the patient in question, thrombus was found on the third day following the infarction. The electrocardiographic image revealed infarction of the anterior and lateral wall, which is associated with poor prognosis due to a higher incidence of thrombus formation in the left ventricle [9]. Due to the fact that VKA therapy is the first-line treatment in such cases, anticoagulant therapy with warfarin was implemented. Clinical experience with the use of NOACs in patients with post-infarction thrombus in the left ventricle is limited, although recently published data shed new light on the use of NOAC in this group of patients. An observational study involving 2,328 patients after myocardial infarction undergoing percutaneous coronary revascularization showed that thrombus in the left ventricle was observed in 101 patients. VKAs were given to 59.5% of them, while 40.6% received NOACs. Thrombus involution was faster in patients who received NOACs. In addition, the process was observed in a greater percentage of patients than in the group of individuals treated with VKAs. In addition, fewer bleeding complications were observed in patients treated with NOACs [10]. Further studies confirming the effectiveness and safety of NOAC therapy in patients with left ventricular apical thrombus are needed.

## Summary

The treatment applied in the presented case consisted in a combination of two antiplatelet drugs and a vitamin K antagonist. There is numerous scientific evidence proving that combining antiplatelet drugs with NOACs in

atrial fibrillation patients and patients after myocardial infarction/coronary revascularization is safe and effective. There are also reports indicating that such a combination can be used in patients in whom anticoagulant treatment should be introduced due to a left ventricular thrombus. It seems that this will be an increasingly common solution.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Stokman PJ, Nandra CS, Asinger RW. Left ventricular thrombus. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2001; 3(6): 515–521, doi: 10.1007/s11936-001-0025-6, indexed in Pubmed: 11696271.
2. Lee JM, Park JJ, Jung HW, et al. Left ventricular thrombus and subsequent thromboembolism, comparison of anticoagulation, surgical removal, and antiplatelet agents. *J Atheroscler Thromb.* 2013; 20(1): 73–93, doi: 10.5551/jat.13540, indexed in Pubmed: 22986555.
3. Keren A, Goldberg S, Gottlieb S, et al. Natural history of left ventricular thrombi: their appearance and resolution in the posthospitalization period of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15(4): 790–800, doi: 10.1016/0735-1097(90)90275-t.
4. Steg PhG, James SK, Atar D, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012; 33(20): 2569–2619, doi: 10.1093/eurheartj/ehs215, indexed in Pubmed: 22922416.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. [2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS] [Article in Polish]. *Kardiol Pol.* 2016; 74(12): 1359–1469, doi: 10.5603/kp.2016.0172, indexed in Pubmed: 28009037.
6. Tomkowski W, Kuca P, Urbanek T, et al. Venous thromboembolism – recommendations on the prevention, diagnostic approach and management. The 2017 Polish Consensus Statement. *Acta Angiol.* 2017; 23(2): 35–71, doi: 10.5603/aa.2017.0008.
7. Baumgartner H, Falk V, Bax J, et al. [2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease] [Article in Polish]. *Kardiol Pol.* 2018; 76(1): 1–62, doi: 10.5603/kp.2018.0013.
8. Delewi R, Zijlstra F, Piek J. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction. *Heart.* 2012; 98(23): 1743–1749, doi: 10.1136/heartjnl-2012-301962.
9. Oshero AB, Borovik-Raz M, Aronson D, et al. Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *Am Heart J.* 2009; 157(6): 1074–1080, doi: 10.1016/j.ahj.2009.03.020, indexed in Pubmed: 19464419.
10. Jones DA, Wright P, Alizadeh MA, et al. The use of novel oral anti-coagulant's (NOAC) compared to vitamin K antagonists (warfarin) in patients with left ventricular thrombus after acute myocardial infarction (AMI). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa096, indexed in Pubmed: 32730627.



# Skrzeplina w koniuszku lewej komory wikłająca zawał serca – antagoniści witaminy K jako leczenie z wyboru?

Dominika Kukla<sup>1</sup>, Kamil Woźnica<sup>1</sup>, Bernadetta Bielecka<sup>2</sup>, Agnieszka Major<sup>1,2</sup>,  
Iwona Gorczyca<sup>1,2</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

<sup>2</sup>Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Kukla D, et al. Myocardial infarction complicated by left ventricle thrombus: vitamin K antagonists as first-line treatment? *Folia Cardiol.* 2021; 16(2): 148–150. DOI: 10.5603/FC.2021.0017. Należy cytować wersję pierwotną

## Streszczenie

Przedstawiono opis 59-letniego pacjenta hospitalizowanego z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST, u którego w wczesnym okresie pozawałowym stwierdzono skrzeplinę w koniuszku lewej komory.

Słowa kluczowe: zawał serca, skrzeplina lewej komory, antagoniści witaminy K

*Folia Cardiologica* 2021; 16, 2: 151–154

## Wstęp

Obecność skrzepliny w lewej komorze serca jest jednym z powikłań ostrego zespołu wieńcowego, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwienego lub zatoru układowego [1]. Częstość występowania skrzepliny w jamach serca jako powikłania zawału nie jest wysoka i szacuje się, że jest niższa od 1% [2]. Czynniki istotnie zwiększającymi ryzyko uformowania się skrzepliny są zawał serca ściany przedniej, frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 35%, dyskineza koniuszka lub występowanie tętniaka w obrębie lewej komory [3]. Leczenie chorych ze skrzepliną w jamie lewej komory polega na podawaniu antagonisty witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) przez 3–6 miesięcy [4]. Przedstawiono opis przypadku klinicznego 59-letniego mężczyzny hospitalizowanego z powodu zawału serca powikłanego skrzepliną w koniuszku lewej komory.

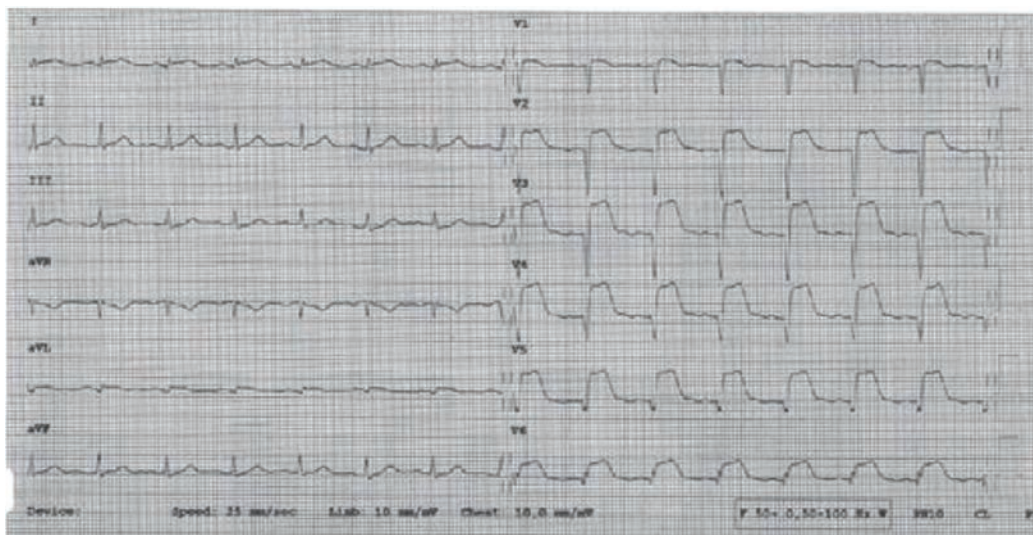
## Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 59 lat został przyjęty na oddział intensywnej opieki kardiologicznej z powodu ostrego zespołu

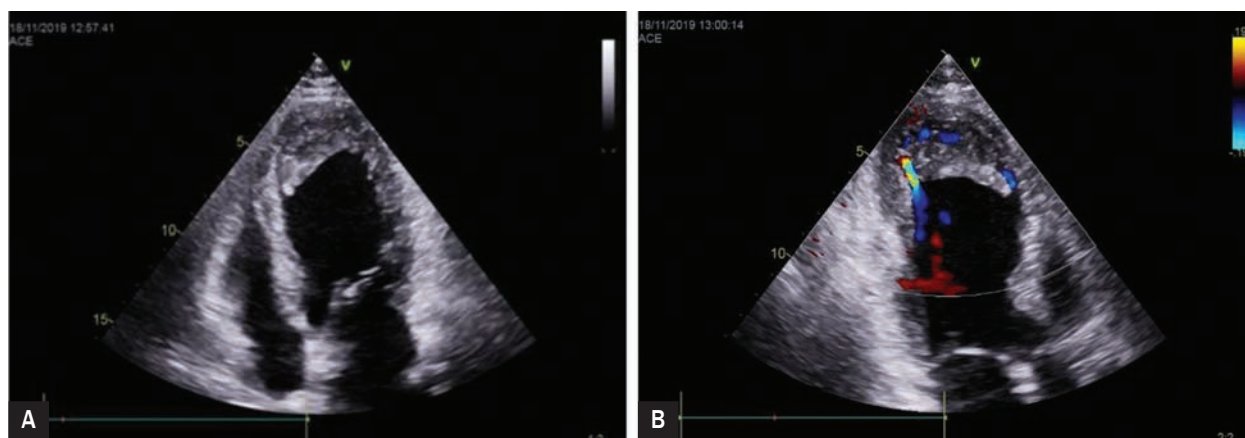
wieńcowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*). Przy przyjęciu wykonano badanie elektrokardiograficzne (EKG), w którym zarejestrowano uniesienie odcinków ST w postaci fali Pardeego w odprowadzeniach V1–V6 (ryc. 1). W badaniach laboratoryjnych wykazano hiperglikemię wynoszącą 218 mg/dl (zakres referencyjny 65–100 mg/dl) oraz podwyższone stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego: frakcji sercowej kinazy kreatynowej (CK-MB, *creatine kinase-myocardial bound*) – 54 j./l (zakres referencyjny 0–39 j./l), kinazy fosfo-kreatynowej (CPK, *creatine phosphokinase*) – 706 j./l (zakres referencyjny 60–390 j./l) oraz troponiny T – 453,1 ng/l (zakres referencyjny 0,0–14,1 ng/l). U chorego występowały czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: wieloletni nikotynizm w wywiadzie (30 paczkolet), cukrzyca typu 2, hipercholesterolemia (cholesterol frakcji HDL [*high-density lipoproteins*] – 31 mg/dl, cholesterol frakcji LDL [*low-density lipoproteins*] – 118 mg/dl, triglicerydy – 119 mg/dl). Pacjent dotychczas nie był leczony przewlekle z powodu schorzeń układu sercowo-naczyniowego, cukrzycę leczył dietą.

Przy przyjęciu do szpitala w przezklatkowym badaniu echokardiograficznym uwidoczono akinezę koniuszka





Rycina 1. Elektrokardiogram – rytm zatokowy, miarowy, o częstotliwości 88/min, normogram, uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach V1–V6



Rycina 2A, B. Przekłatkowe badanie echokardiograficzne – skrzeplina w koniuszku lewej komory w projekcji koniuszkowej czterojamowej oraz w projekcji koniuszkowej trójjamowej

oraz środkowych i koniuszkowych segmentów przylegających ścian. Frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 25%. W koronarografii stwierdzono krytyczne, wynoszące 90%, zwężenie w proksymalnym odcinku gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej. Jednocześnie wykonano przezskórną interwencję wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*) z implantacją stentu uwalniającego lek (DES, *drug-eluting stent*); zabieg przebiegł bez powikłań.

W badaniach kontrolnych podczas hospitalizacji (EKG) obserwowano ewolucję zawału serca. W badaniu echokardiograficznym w świetle koniuszka lewej komory stwierdzono skrzeplinę (ryc. 2), frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 34%. Chorego wypisano w 7. dobie po zawału serca z zaleceniem stosowania następującego leczenia: kwas

acetylosalicylowy w dawce 75 mg, kłopidogrel w dawce 75 mg, warfaryna w dawce 5 mg (pod kontrolą międzynarodowego współczynnika znormalizowanego [INR, *international normalized ratio*], tak by INR wynosił 2–2,5), bisoprolol w dawce 5 mg, ramipril w dawce 5 mg, atorwastatyna w dawce 80 mg, eplerenon w dawce 50 mg, metformina w dawce 1000 mg oraz empagliflozyna w dawce 10 mg. Zalecono choremu kontrolę echokardiograficzną za 3 miesiące.

## Dyskusja

Leki z grupy VKA stosuje się w zapobieganiu oraz leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych od ponad 50 lat. Obecnie coraz częściej zastępuje się je nowymi lekami

przeciwwkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist anticoagulants*). Leki z grupy NOAC są co najmniej tak samo skuteczne jak VKA, ale cechuje je wyższy profil bezpieczeństwa. W takich schorzeniach, jak migotanie przedsionków czy żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, preferowane jest używanie NOAC [5, 6]. Jednakże terapia VKA wciąż jest leczeniem pierwszego rzutu u pacjentów z wszczepionymi mechanicznymi zastawkami serca, migotaniem przedsionków z umiarkowaną lub ciężką stenozą mitralną oraz u chorych ze skrzepliną w lewej komorze [4, 7].

Formowanie się skrzepliny w lewej komorze może być powikłaniem zawału serca, w szczególności obejmującego ścianę przednią, koniuszek oraz segmenty koniuszkowe [8]. Innymi czynnikami sprzyjającymi tworzeniu skrzepliny są frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 35% oraz dyskineza koniuszka lub występowanie tętniaka lewej komory [3]. Skrzeplina może powstać po około 24 h od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, dlatego ważne jest wykonywanie kontrolnego badania echokardiograficznego w kolejnych dobach zawału. Dwuwymiarowa echokardiografia przekłatkowa cechuje się wysoką specyficznością (85–90%) oraz czułością (95%) w wykrywaniu skrzeplin w lewej komorze serca. Skrzeplina uwidacznia się jako oddzielna masa z wyraźnie zaznaczonymi brzegami, które różnią ją od wsierdzia. Można ją zobrazować zarówno w czasie skurczu, jak i rozkurczu. Jak wskazują badania, 90% skrzeplin powstaje w okresie do 2 tygodni od zawału. U części pacjentów obserwuje się formowanie skrzepliny po wypisaniu ze szpitala w wyniku pogarszającej się funkcji skurczowej lewej komory [8]. Obecność skrzepliny w lewej komorze wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zatorowości układowej, na przykład udaru niedokrwiennego mózgu. Dzięki zastosowaniu leczenia przeciwwkrzepliwego częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych zostaje istotnie ograniczona [8].

U omawianego pacjenta skrzeplinę w lewej komorze stwierdzono w 3. dobie zawału serca. Obraz elektrokardiograficzny wskazywał na zawał ścian przedniej i bocznej, co wiąże się z niekorzystnym rokowaniem ze względu na większą częstość formowania skrzeplin w lewej komorze [9]. U chorego wdrożono leczenie przeciwwkrzepliwie warfaryną, gdyż w takich przypadkach terapia VKA jest leczeniem z wyboru. Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem NOAC u pacjentów z pozawałową skrzepliną w lewej komorze jest ograniczone, choć publikowane ostatnio dane rzucają nowe światło na stosowanie NOAC w tej grupie chorych. W obserwacyjnym badaniu obejmującym 2328 chorych po zawałe serca poddawanych przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej skrzeplinę w koniuszku lewej komory wykazano u 101 chorych; 59,5% z nich otrzymało VKA, a 40,6% – NOAC. U chorych leczonych NOAC wykazano szybszą inwolucję skrzepliny, a także obserwowano

ten proces u wyższego odsetka chorych niż w grupie chorych leczonych VKA. Ponadto u chorych leczonych NOAC obserwowano mniej powikłań krwotocznych [10]. Konieczne są dalsze badania potwierdzające skuteczności bezpieczeństwa NOAC u chorych ze skrzepliną w koniuszku lewej komory.

## Podsumowanie

U opisywanego pacjenta zastosowano leczenie skojarzone dwoma lekami przeciwkrzepliwymi oraz VKA. Liczne dowody naukowe przemawiają za bezpieczeństwem i skutecznością skojarzenia leków przeciwkrzepliwych z NOAC u chorych z migotaniem przedsionków i po zawałe serca/rewaskularyzacji wieńcowej. Znane są również doniesienia wskazujące na możliwość stosowania takiego połączenia u chorych, u których wskazaniem do leczenia przeciwwkrzepliwego jest skrzeplina w lewej komorze. Wydaje się, że będzie to coraz powszechniej wykorzystywane rozwiązanie.

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. man PJ, Nandra CS, Asinger RW. Left ventricular thrombus. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2001; 3(6): 515–521, doi: 10.1007/s11936-001-0025-6, indexed in Pubmed: 11696271.
2. Lee JM, Park JJ, Jung HW, et al. Left ventricular thrombus and subsequent thromboembolism, comparison of anticoagulation, surgical removal, and antiplatelet agents. *J Atheroscler Thromb.* 2013; 20(1): 73–93, doi: 10.5551/jat.13540, indexed in Pubmed: 22986555.
3. Keren A, Goldberg S, Gottlieb S, et al. Natural history of left ventricular thrombi: their appearance and resolution in the posthospitalization period of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15(4): 790–800, doi: 10.1016/0735-1097(90)90275-t.
4. Steg PhG, James SK, Atar D, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012; 33(20): 2569–2619, doi: 10.1093/eurheartj/ehs215, indexed in Pubmed: 22922416.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. [2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS] [Article in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2016; 74(12): 1359–1469, doi: 10.5603/kp.2016.0172, indexed in Pubmed: 28009037.
6. Tomkowski W, Kuca P, Urbanek T, et al. Venous thromboembolism – recommendations on the prevention, diagnostic approach and management. The 2017 Polish Consensus Statement. *Acta Angiol.* 2017; 23(2): 35–71, doi: 10.5603/aa.2017.0008.
7. Baumgartner H, Falk V, Bax J, et al. [2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease] [Article in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2018; 76(1): 1–62, doi: 10.5603/kp.2018.0013.

8. Delewi R, Zijlstra F, Piek J. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction. *Heart*. 2012; 98(23): 1743–1749, doi: 10.1136/heartjnl-2012-301962.
9. Osherov AB, Borovik-Raz M, Aronson D, et al. Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *Am Heart J*. 2009; 157(6): 1074–1080, doi: 10.1016/j.ahj.2009.03.020, indexed in Pubmed: 19464419.
10. Jones DA, Wright P, Alizadeh MA, et al. The use of novel oral anti-coagulant's (NOAC) compared to vitamin K antagonists (warfarin) in patients with left ventricular thrombus after acute myocardial infarction (AMI). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa096, indexed in Pubmed: 32730627.



# X Konferencja Czasopisma CLINICAL DIABETOLOGY

2–3 lipca 2021 roku

VIRTUAL  
MEETING



Szczegółowe informacje i rejestracja na wydarzenie na stronie internetowej:  
[www.clinicaldiabetology.viamedica.pl](http://www.clinicaldiabetology.viamedica.pl)

ORGANIZATOR

PATRONAT MEDIALNY

PARTNER



20-6035.001.017



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).



# 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](http://www.zjazd.ptnt.pl)



[17zjazdptnt@viamedica.pl](mailto:17zjazdptnt@viamedica.pl)



58 320 94 94

ORGANIZATOR

  
VIA MEDICA

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.)



19-0290.001.011