



## ORIGINAL PAPERS

The influence of hypothermia on infarction area in rats hearts  
Wpływ hipotermii na rozległość zawału serca u szczura

Małgorzata Wojciechowska et al.

page 285

Students' communication skills in area of bad news transmission  
Umiejętności przekazywania niepomyślnych informacji przez studentów

Marcin Mirosław Kaczor et al.

page 291

## REVIEW PAPERS

Garlic for arterial hypertension and hypercholesterolaemia  
Czosnek a nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia

Stanisław Surma et al.

page 296

Relationship between atrial fibrillation and retinal artery occlusion  
Związek między migotaniem przedsionków a niedrożnością naczyń tętniczych siatkówki

Joanna Roskal-Wałek et al.

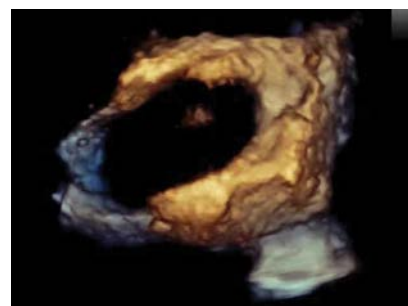
page 311

## CASE REPORTS

Liver transplantation in a patient with Budd-Chiari syndrome as a factor decreasing risk of sudden cardiac death  
Przeszczepienie wątroby u pacjenta z zespołem Budda-Chiari jako czynnik obniżający ryzyko nagłego zgonu sercowego

Piotr Koprowicz et al.

page 325



Preoperative pharmacological management of a patient with ASD II and PH  
Przedoperacyjne postępowanie farmakologiczne pacjenta z ASD II i PH

Magdalena Jachymek et al.

page 328

ECG in hyperkalemia  
EKG w hiperkalemii

Paweł Wróbel, Andrzej Jaroszyński

page 338

VIRTUAL MEETING



*Cykl Virtual Meeting:*  
**SERCE I PŁUCA 2021**

- Piątek, 15 października 2021 roku, godz. 17:55
- Piątek, 19 listopada 2021 roku, godz. 17:55
- Piątek, 10 grudnia 2021 roku, godz. 17:55

Szczegółowe informacje oraz bezpłatna rejestracja:

[www.serce-pluca.viamedica.pl](http://www.serce-pluca.viamedica.pl)

[serce-pluca@viamedica.pl](mailto:serce-pluca@viamedica.pl)



ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



*Virtual Meeting* jest skierowany 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.).



21-0243-001-004

**REDAKTOR NACZELNA/Editor-in-Chief**

Beata Wożakowska-Kapłon (Kielce)

**SEKRETARZ REDAKCJI/Secretary**

Iwona Gorczyca-Głowacka (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 Kočanda (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 (97,96 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)



# Zofenil®

zofenopril

 BERLIN-CHEMIE  
MENARINI

## skuteczna kontrola nadciśnienia tętniczego<sup>1</sup>



## i kardioprotekcja<sup>2</sup>

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zofenil® 09.2019; 2. Del Corso F et al. Kardiol Pol. 2013; 71(7): 667-74.

Przygotowano: maj 2020  
PL-ZOF-2020-C2-3-PRINT



**Table of Contents/Spis treści****ORIGINAL PAPERS/PRACE ORYGINALNE**

- Therapeutic hypothermia: a powerful tool in preventing ischemia-reperfusion-injury in rat hearts**  
Hipotermia terapeutyczna – potężne narzędzie w zapobieganiu uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnemu w sercach szczurów  
*Małgorzata Wojciechowska, Magdalena Kleszczewska, Anita Trojanowska, Tomasz Ciesielski, Sonia Borodzicz-Jażdżyk, Katarzyna Czarzasta, Liana Puchalska, Maciej Zarębiński, Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska* 285
- Evaluation of communication skills among students of the final year of medical faculty Medical University of Warsaw in area of bad news transmission**  
Ocena umiejętności komunikacyjnych studentów ostatniego roku kierunku lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w zakresie przekazywania niepomysłnych informacji  
*Marcin Mirosław Kaczor, Antonina Doroszewska, Barbara Górnicka, Dagmara Mirowska-Guzel* 291

**REWIEW PAPERS/PRACE POGLĄDOWE**

- Garlic for arterial hypertension and hypercholesterolaemia**  
**Review of literature and clinical studies**  
*Stanisław Surma, Monika Romańczyk, Maciej R. Czerniuk, Krzysztof J. Filipiak* 296
- Czosnek a nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia**  
**Przegląd literatury i badań klinicznych**  
*Stanisław Surma, Monika Romańczyk, Maciej R. Czerniuk, Krzysztof J. Filipiak* 303
- Relationship between atrial fibrillation and retinal artery occlusion: what we know now and how we can use it in clinical practice?**  
*Joanna Roskał-Wątek, Paweł Wątek, Jacek Sidło, Jan Biskup, Jerzy Mackiewicz, Beata Woźakowska-Kapłon* 311
- Związek między migotaniem przedsionków a niedrożnością naczyń tętniczych siatkówki – co wiadomo teraz i jak można tę wiedzę zastosować w praktyce klinicznej?**  
*Joanna Roskał-Wątek, Paweł Wątek, Jacek Sidło, Jan Biskup, Jerzy Mackiewicz, Beata Woźakowska-Kapłon* 318

**CASE REPORTS/PRACE KAZUISTYCZNE**

- Liver transplantation in a patient with Budd-Chiari syndrome as a factor decreasing autonomic system dysfunction and risk of sudden cardiac death**  
Przeszczepienie wątroby u pacjenta z zespołem Budda-Chiari jako czynnik poprawiający funkcję układu autonomicznego oraz obniżający ryzyko nagłego zgonu sercowego  
*Piotr Koprowicz, Ewa Trzos, Justyna Ciupińska, Zbigniew Deroń, Małgorzata Kurpesa, Jarosław D. Kasprzak, Tomasz Rechciński* 325

<b>Preoperative pharmacological management of a patient with ASD II and pulmonary hypertension before cardiac surgery</b>	
<i>Magdalena Jachymek, Maciej Lewandowski, Marta Braksator, Małgorzata Peregud-Pogorzelska</i>	328
<b>Przygotowanie farmakologiczne pacjentki z ASD II i nadciśnieniem płucnym przed operacją kardiologiczną</b>	
<i>Magdalena Jachymek, Maciej Lewandowski, Marta Braksator, Małgorzata Peregud-Pogorzelska</i>	333
<b>Pseudonormalization of the ECG in patient with life-threatening hyperkalemia</b>	
<i>Paweł Wróbel, Andrzej Jaroszyński</i>	338
<b>Rzekoma normalizacja zapisu EKG u pacjentki z hiperkaliemią zagrażającą życiu</b>	
<i>Paweł Wróbel, Andrzej Jaroszyński</i>	343

## REPORT/SPRAWOZDANIE

<b>Advances in heart failure pharmacotherapy and cardio-vascular prevention: reports from The Congress of European Society of Cardiology 2020</b>	
<i>Piotr Hamala, Jarosław D. Kasprzak</i>	348
<b>Postępy farmakoterapii w niewydolności serca i prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego — doniesienia z internetowej edycji Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2020</b>	
<i>Piotr Hamala, Jarosław D. Kasprzak</i>	353

## Od Redaktora



### Szanowni Czytelnicy,

przedstawiamy Państwu 5. numer czasopisma *Folia Cardiologica*, a w nim stałe pozycje: artykuły oryginalne, poglądowe i kazuistyczne oraz sprawozdania z najciekawszych wydarzeń kardiologicznych na świecie.

Numer rozpoczyna praca oryginalna zatytułowana „Therapeutic hypothermia: a powerful tool in preventing ischemia-reperfusion-injury in rat hearts” Małgorzaty Wojciechowskiej i wsp. — zespołu Autorów z Zakładu Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W artykule przedstawiono wyniki doświadczenia przeprowadzonego na szczurach, a dotyczące zbadania wpływu łagodnej hipotermii na przebieg niedokrwienia i strefę reperfuzji u zwierząt doświadczalnych. Kolejny raz wykazano korzystny wpływ hipotermii na ograniczenie strefy zawału i przebieg reperfuzji. Druga z prac oryginalnych, pod tytułem „Evaluation of communication skills among students of the final year of medical faculty Medical University of Warsaw in area of bad news transmission” Marcina Mirosława Kaczora i wsp., również pochodzi z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Praca powstała w Centrum Symulacji Medycznych i zaprezentowano w niej wyniki przeprowadzonego u studentów ostatniego roku

studiów medycznych badania umiejętności przekazywania niepomyślnych informacji w sposób skuteczny i jak najmniej obciążający emocjonalnie dla przedstawicieli personelu medycznego. W rozmowie oceniano 6 elementów protokołu SPIKES: długość rozmowy, emocje rozmówcy, umiejętność nazwania bieżących reakcji pacjenta, zachowanie intymności rozmowy oraz umiejętność jej podsumowania i podania propozycji dalszego postępowania. To bardzo pouczająca analiza i z pewnością mogą z niej skorzystać również lekarze z długoletnim stażem pracy i z bagażem doświadczeń.

Wśród prac poglądowych możecie się Państwo zapoznać z aktualną wiedzą na temat wpływu czosnku na ciśnienie tętnicze i gospodarkę lipidową, czytając artykuł pt. „Garlic for arterial hypertension and hypercholesterolemia. Review of literature and clinical studies” Stanisława Surmy i wsp. z Wydziału Nauk Medycznych w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego. Dodam, że artykuł przynosi dobre wiadomości dla wielbicieli czosnku. Druga z prac poglądowych, Joanny Roskał-Wałek i wsp., zatytułowana „Relationship between atrial fibrillation and retinal artery occlusion: what we know now and how we can use it in clinical practice?”, to opracowanie interdyscyplinarne — owoc współpracy okulistów i kardiologów z *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach oraz z Katedry Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

Zachęcam także do zapoznania się z pracami kazuistycznymi i doniesieniami z internetowej edycji Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2020.

Tradycyjnie życząc miłej lektury, żegnam się z Państwem do następnego numeru „Folii”.

Redaktor Naczelna

B. Wożakowska-Kapłon



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





# Therapeutic hypothermia: a powerful tool in preventing ischemia-reperfusion-injury in rat hearts

Hipotermia terapeutyczna – potężne narzędzie w zapobieganiu  
uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnemu w sercach szczurów

Małgorzata Wojciechowska<sup>1,2</sup> , Magdalena Kleszczewska<sup>1</sup>, Anita Trojanowska<sup>1</sup>,  
Tomasz Ciesielski<sup>1</sup>, Sonia Borodzicz-Jaźdyk<sup>1</sup>, Katarzyna Czarzasta<sup>1</sup>, Liana Puchalska<sup>1</sup>,  
Maciej Zarębiński<sup>2</sup>, Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Department of Experimental and Clinical Physiology, Laboratory of Centre for Preclinical Research, Medical University  
of Warsaw, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Independent Public Specialist Western Hospital John Paul II, Invasive Cardiology Unit, Grodzisk Mazowiecki, Poland

## Abstract

**Introduction.** The aim of the experiment was to find the relationship between the extent of myocardial infarction and the internal body temperature of the rats. Our second goal was to investigate if mild hypothermia applied during myocardial ischemia and reperfusion brings cardioprotective effects.

**Materials and methods.** The study was performed in vivo on rat hearts. Myocardial infarction was induced by 30 minutes of the left anterior descending artery occlusion followed by 60 min reperfusion. Thirteen rats were assigned to a group depending on the internal body temperature ( $t \leq 35.5^\circ\text{C}$  ( $n = 5$ ),  $35.6 \leq t \leq 37.5^\circ\text{C}$  ( $n = 4$ ) and  $t \geq 37.6^\circ\text{C}$  ( $n = 4$ )). The desired temperature was achieved during pre-ischemic procedures. The presence of the infarction scar and its size were assessed in planimetry. Infarction size was calculated as the infarct area relative to the area at risk (IA/RA).

**Results.** The incidence of infarction scar in the groups of rats with body temperature  $\geq 35.6^\circ\text{C}$  was significantly higher ( $p < 0.01$ ) compared to the group with the temperature  $\leq 35.5^\circ\text{C}$ . There was statistically significant positive correlation ( $r = 0.787$ ,  $p < 0.01$ ) between IA/RA and the internal body temperature of the rats.

**Conclusions.** Any reduction in the body temperature during myocardial ischemia and reperfusion seems to be beneficial for the rat's myocardium. Moreover, hypothermia  $\leq 35.5^\circ\text{C}$  applied during ischemia and reperfusion fully prevents from myocardial infarction. We believe that there is a great need to intensify research on therapeutic hypothermia in humans, so that this method of treatment could be finally used in the course of myocardial infarction.

Key words: ST-elevation myocardial infarction, internal body temperature, cardioprotection

Folia Cardiologica 2021; 16, 5: 285–290

Address for correspondence: Małgorzata Wojciechowska MD, Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Laboratorium Centrum Badań Przedklinicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1B, 02–097 Warszawa, Poland, phone +48 22 116 61 13, fax +48 22 116 62 01, e-mail: malgorzata.wojciechowska2@wum.edu.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

Percutaneous coronary intervention is a treatment of choice in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI). Unfortunately, the reperfusion itself leads to further myocardial damage and the final area of infarction is the result of ischemia and reperfusion injury (IRI). Many methods for diminishing IRI have been tested; one of them is therapeutic hypothermia (TH) [1]. TH is widely used for myocardial protection during cardiac surgery and also for neurological protection after sudden cardiac arrest, but still not established in the course of myocardial infarction (MI).

The aim of this study was to investigate the influence of internal body temperature of the rats during myocardial ischemia and reperfusion on the infarct size. Our second goal was to determine if mild hypothermia applied during myocardial ischemia and reperfusion is cardioprotective. In the article we also present data from clinical trials and shortly discuss the discrepancy in effectiveness of TH between experimental studies and clinical trials.

## Material and methods

The study was performed in 13 female Sprague Dawley rats. All the experiments were conducted in compliance with National Research Council's guidelines for the care and use of laboratory animals. All procedures were

also approved by the Local Ethical Committee. Animals were anaesthetized by intraperitoneal administration of ketamine (100 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg). If needed, half a dose of anesthetics was repeated every 30–60 min.

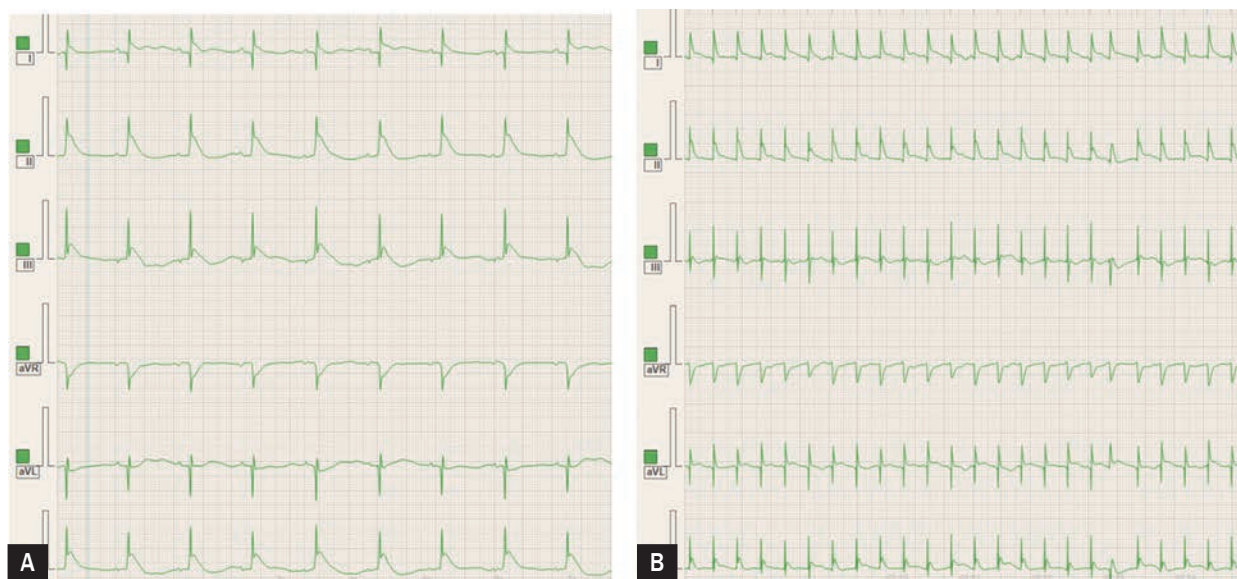
## Surgical procedures

Rats were connected to a rodent ventilator (Harvard Apparatus – VentElite) and ventilated with room air at the breathing rate of 100/min and the tidal volume of 1 mL/100 g body mass. The electrocardiographic monitoring was performed continuously (limb leads). In each animal, the chest was opened through the fifth intercostal space. Left anterior descending artery (LAD) was ligated at the bottom of the left atrium. Ischemia was confirmed by electrocardiographic (ECG) changes (Figure 1). After 30 min of ischemia, the ligation was resolved.

## Detection of the myocardial infarction

After 60 min of reperfusion, the LAD was occluded again and 2 mL of 5% Evans Blue was administered intravenously. All perfused tissues tinted dark blue and the myocardium supplied by the occluded artery remained pink [area at risk (RA)]. The assessment of the infarct area (IA) was made by tetrazolium staining with the use of planimetric method (ImageJ) [2].

To measure IA independently from anatomical variability of vascularization, IA as a percentage of RA was calculated.



**Figure 1.** ST-elevation after left anterior descending (LAD) occlusion: **A.** Sinus bradycardia 75/min in rat with internal temperature 35.1 °C; **B.** Normal sinus rhythm 170/min with single ventricular extra beat in rat with internal body temperature 38.0 °C

### Temperature monitoring and perioperative hypothermia

Our goal was to achieve the internal body temperatures from 35.0 to 38.5°C. After anesthesia and shaving, the animals were put on an operating table, which was covered with a temperature controlled heating pad. The temperature of the heating pad was regulated and the desired internal body temperature was achieved before the start of ischemia. The temperature was recorded by a rodent rectal thermometer and from the beginning of ischemia to the end of reperfusion it was kept close to the intended target.

### Statistical analysis

The animals were assigned to a group depending on the internal body temperature ( $t \leq 35.5^\circ\text{C}$  ( $n = 5$ ),  $35.6 \geq t \geq 37.5^\circ\text{C}$  ( $n = 4$ ) and  $t \geq 37.6^\circ\text{C}$  ( $n = 4$ ). Differences in the incidence of infarction scar between the groups (assessed by the presence of IA or not), were tested with the Chi-square test.

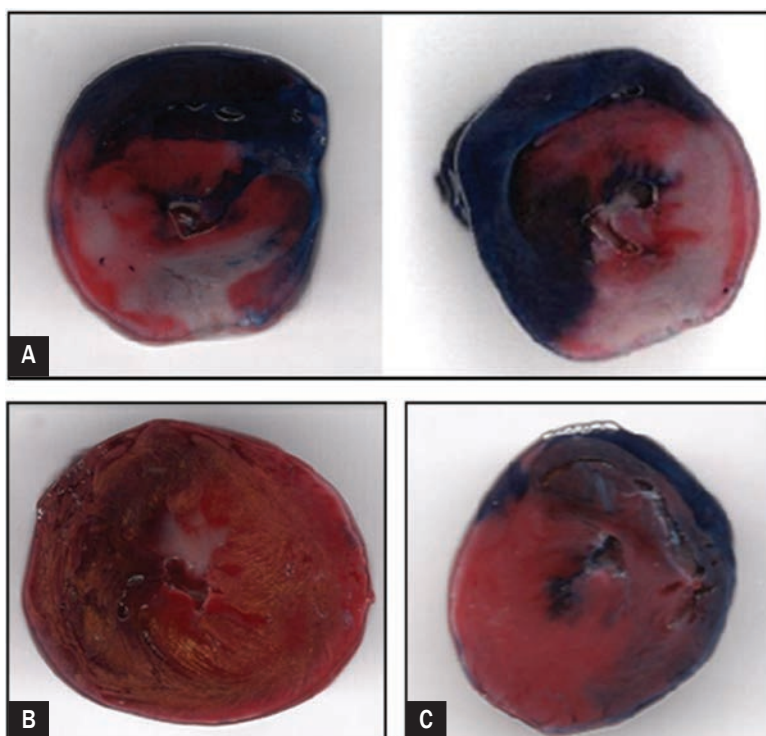
The Spearman correlation was used to test the correlation between the body temperature of the rats and the infarct area relative to the area at risk (IA/RA). Due to the lack of infarcts in the animals with the temperature  $\leq 35.5^\circ\text{C}$ , the mean value of the temperature in this group was used to calculate correlation coefficient.

**Table 1.** Internal body temperatures of the rats ( $n = 13$ ) and the corresponding infarct area relative to the area at risk (IA/RA) ratios

Internal body temperature of the rats [ $^\circ\text{C}$ ]	IA/RA [%]
38.6	38.7
38.3	37.7
38.2	39.1
38.0	34.8
37.5	38.8
37.5	30.4
36.5	25.2
36.0	16.0
$\leq 35.5$ ( $n = 5$ )	0

### Results

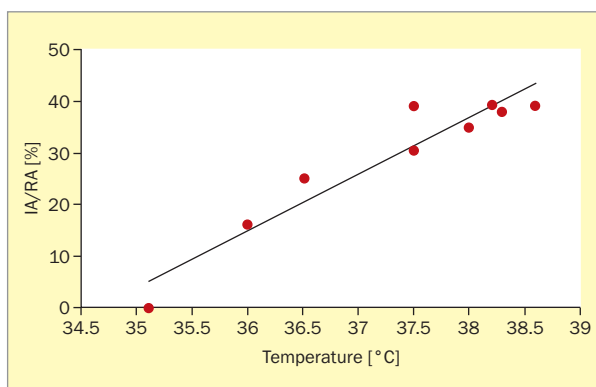
The internal body temperatures of the rats ranged from 34.8 to 38.6°C (Table 1). In the groups of rats with body temperature  $35.6 \geq t \geq 37.5^\circ\text{C}$  ( $n = 4$ ) and  $\geq 37.6^\circ\text{C}$  ( $n = 4$ ) in all animals IA was clearly visible (Figure 2A, B). In the group with body temperature  $\leq 35.5^\circ\text{C}$  ( $n = 5$ ), IA has not been detected at all in any of the rats (Figure 2C). The frequency of IA detected in planimetry in groups of rats



**Figure 2.** Transverse cross-sections of the hearts (examples). White color – infarct area (IA), red – myocardium at risk (RA), blue – area not supplied by left anterior descending: **A.** Temperature 38.0°C, clearly visible IA; **B.** Temperature 36.0°C, small IA in subendocardium; **C.** Temperature 35.1°C, no visible IA

**Table 2.** The incidence of infarction scar depending on internal body temperature (Chi<sup>2</sup> Pearson: 13.00, df = 2, p < 0.01)

Temperature range [°C]	Presence of infarction scar (IA, infarct area)	
	Yes	No
t ≤ 35.5	0	5 (100%)
35.6 ≤ t ≤ 37.5	4 (100%)	0
t ≤ 37.6	4 (100%)	0

**Figure 3.** Correlation between infarct area relative to the area at risk (IA/RA) and the internal body temperature ( $r = 0.787$ ,  $p < 0.01$ )

with body temperature  $\geq 35.6^\circ\text{C}$  was significantly higher ( $p < 0.01$ ) compared to the group with the temperature  $\leq 35.5^\circ\text{C}$  (Table 2). There was statistically significant positive correlation ( $r = 0.787$ ;  $p < 0.01$ ) between IA/RA and the body temperature of the rats (Figure 3).

## Discussion

### TH in experimental studies

Cardioprotective effects of TH have been demonstrated in different animal models of IRI [3–7]; however, only few of them have been performed on rats [5, 7]. Due to little coronary collateral circulation, reliable infarct production and relatively high survival rate, rats have become commonly used models in translational research for IRI experiments [8].

The aim of our study was to investigate the dependence of the infarct size on internal temperature of the animals during ischemia and reperfusion. As the applied hypothermia varies between the experiments in a range of  $32\text{--}36^\circ\text{C}$  [3–7] our second goal was to determine if mild hypothermia brings cardioprotective effects.

The most important finding of our experiment is that in the course MI induced by 30 min of ischemia and 60 min

of reperfusion, the internal body temperature in the range of  $34.8\text{--}38.6^\circ\text{C}$  is positively correlated with the IA/RA ratio. Interestingly, this relationship is also visible within the normal range ( $37.5\text{--}38.5^\circ\text{C}$ ), which means that any reduction in body temperature during ischemia and reperfusion is beneficial for the myocardium [9]. On the other hand, it also means that inadequate temperature control may be a source of noise in infarct size studies [2].

In the group of rats with body temperature  $\leq 35.5^\circ\text{C}$  infarction has not been detected at all and it can be generally deduced, that the temperature point, below which cardioprotective effects of hypothermia become evidently visible is  $35.5^\circ\text{C}$ . As hypothermia depresses all physiological functions, including cardiac (e.g. through bradycardia), it seems that energy demands of the cardiomyocytes  $\leq 35.5^\circ\text{C}$  are so reduced, that 30 min of ischemia is too short to lead to cell death.

Our results indicate that mild hypothermia is cardioprotective [4, 6] and there is no need to lower the temperature to  $32\text{--}34^\circ\text{C}$ . Similar results were obtained with the neuroprotection [10]. It seems important, since the higher the target temperature, the easier it is to reach it; moreover, the risk of possible complications decreases.

### TH in clinical trials

The results of clinical trials on TH and MI are inconclusive [11]. A small analysis carried out in humans demonstrated that the area of infarction in comparison with the myocardium at risk after TH was significantly reduced [12]. On the other hand, CHILL-MI trial, which was performed on 120 patients with STEMI, demonstrated that TH did not significantly reduce the area of MI [13]. Another multi-center randomized trial on 101 patients showed that the TH had no impact on myocardial salvage assessed in magnetic resonance [14]. However, systemic review and meta-analyses [15, 16], same as detailed analysis of negative studies mentioned above: CHILL-MI trial and the study of Testori et al. showed that patients with STEMI of anterior wall was the subgroup that significantly benefited from TH [13, 14]. Also a study of Noc et al. [17] showed absolute 30% reduction of infarct size in anterior STEMI patients.

### Failure to transfer TH from animal models to the clinic

Despite the very good results obtained in animals, the results in humans are not so spectacular. Too late implementation of TH may be the reason, as in most clinical studies hypothermia was induced only before reperfusion therapy [13, 15, 17], which in some cases additionally delayed invasive treatment. In contrast, in most animal studies TH was applied at the beginning of ischemia [3, 6, 7]. In one of the study performed on rabbits it was

shown that the later TH was induced during the ischemia-reperfusion period, the worse the benefits were; however, the temperature at the time of reperfusion most strongly correlated with the degree of IRI [4]. Therefore, we believe that one of the methods to improve the benefits of TH in clinical trials is to initiate TH before hospital, preferably at the time of first medical contact. Conventional method of inducing TH, which is cold saline infusion or surface cooling systems like cooling blankets or pads, can be easily used. And it is not about pre-hospital achieving the desired temperature, but any reduction of the temperature seems to be beneficial and speeds up getting the target with more advanced method.

Another aspect that may be important is the type of MI. In animal studies MI is usually induced by the LAD occlusion [5–8], which in electrocardiography causes ST segment elevation. This may suggest that clinical trials should focus on patients with STEMI of anterior wall, which is partly evidenced by the encouraging effects of hypothermia in this group, which was discussed above.

There are many other questions concerning TH in humans, like the best cooling method (intravascular? intracoronary?), the desired temperature, the duration of hypothermia during reperfusion and heating rate. All of these are important and necessary to establish.

## Limitations of the study

Some consider the 60 min of reperfusion is too short for tetrazolium staining. However, based on our previous experience and other studies [18–20], this reperfusion was long enough for the relevant areas to be easily outlined.

Also the method of induction and maintenance of hypothermia may be a limitation of the study. Surface methods are not precise; however, they are used commonly [3, 4, 6, 21].

## Conclusions

Hypothermia  $\leq 35.5^{\circ}\text{C}$  applied during 30 min of ischemia and 60 min reperfusion is a powerful tool to decrease the infarction area. Moreover, any reduction in body temperature during ischemia and reperfusion, also within the normal range, is beneficial for the rat's myocardium. We conclude that further research on hypothermia is necessary to transfer this powerful tool into clinical practice, so that TH could be used in the course of MI in humans.

## Conflict of interest

None declared.

## Streszczenie

**Wstęp.** Celem doświadczenia było zbadanie zależności obszaru zawału (IA) od temperatury wewnętrznej szczurów oraz określenie, czy łagodna hipotermia zastosowana podczas niedokrwienia i reperfuzji działa kardioprotekcyjne.

**Materiały i metody.** Badanie przeprowadzono *in vivo* na sercach szczurzych. Zawał serca wywoływano poprzez 30-minutowe zamknięcie gałęzi przedniej zstępującej (LAD), po czym następowała 60-minutowa reperfuzja. Trzydzieści szczurów przydzielono do grup zależnie od wewnętrznej temperatury ciała ( $t \leq 35,5^{\circ}\text{C}$  ( $n = 5$ ),  $35,6 \leq t \leq 37,5^{\circ}\text{C}$  ( $n = 4$ ) oraz  $t \geq 37,6^{\circ}\text{C}$  ( $n = 4$ )). Pożądaną temperaturę wewnętrzną osiągnęto podczas czynności poprzedzających rozpoczęcie niedokrwienia. Obecność zawału i jego rozmiar oceniano planimetrycznie. Obszar blizny zawałowej określano jako procent obszaru zagrożonego martwicą (RA).

**Wyniki.** Występowanie blizny zawałowej w ocenie planimetrycznej w grupach zwierząt z temperaturą  $\geq 35,6^{\circ}\text{C}$  było znacząco wyższe ( $p < 0,01$ ) niż w grupie z temperaturą  $\leq 35,5^{\circ}\text{C}$ . Wykazano istotną statystycznie pozytywną korelację ( $r = 0,787$ ;  $p < 0,01$ ) między IA/RA a wewnętrzną temperaturą ciała szczurów.

**Wnioski.** Nawet niewielkie obniżenie temperatury ciała podczas niedokrwienia i reperfuzji wydaje się korzystne dla zmniejszenia uszkodzenia miokardium. Co więcej, zastosowanie hipotermii  $\leq 35,5^{\circ}\text{C}$  podczas niedokrwienia i reperfuzji pozwala w pełni zapobiec wystąpieniu obszaru martwicy w sercach szczurzych. Autorzy niniejszej pracy wierzą, że istnieje duża potrzeba poszerzenia badań na temat hipotermii, tak aby metoda ta mogła ostatecznie znaleźć zastosowanie u chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

Słowa kluczowe: zawał serca w uniesieniu odcinka ST, temperatura ciała, kardioprotekcja

Folia Cardiologica 2021; 16, 5: 285–290



## References

1. Hausenloy DJ, Garcia-Dorado D, Bøtker HE, et al. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res.* 2017; 113(6): 564–585, doi: 10.1093/cvr/cvx049, indexed in Pubmed: 28453734.
2. Downey JM. Measuring infarct size by the tetrazolium method. [https://www.southalabama.edu/ishr/help/ttc/\(February 7, 2021\).](https://www.southalabama.edu/ishr/help/ttc/(February%207,%202021).)
3. Kohlhauer M, Pell VR, Burger N, et al. Protection against cardiac ischemia-reperfusion injury by hypothermia and by inhibition of succinate accumulation and oxidation is additive. *Basic Res Cardiol.* 2019; 114(3): 18, doi: 10.1007/s00395-019-0727-0, indexed in Pubmed: 30877396.
4. Kanemoto S, Matsubara M, Noma M, et al. Mild hypothermia to limit myocardial ischemia-reperfusion injury: importance of timing. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87(1): 157–163, doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.08.012, indexed in Pubmed: 19101290.
5. Hao L, Jeonghyun P, Yinlun W, et al. Therapeutic hypothermia improves cardiac function after successful resuscitation from cardiac arrest in a rat model of myocardial infarction. *Circulation.* 2016; 134: A11335.
6. Knoop B, Naguib D, Dannenberg L, et al. Cardioprotection by very mild hypothermia in mice. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2019; 9(1): 64–67, doi: 10.21037/cdt.2018.08.07, indexed in Pubmed: 30881880.
7. Shi J, Dai W, Kloner RA. Therapeutic hypothermia reduces the inflammatory response following ischemia/reperfusion injury in rat hearts. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2017; 7(3): 162–170, doi: 10.1089/ther.2016.0042, indexed in Pubmed: 28338422.
8. Lindsey ML, Bolli R, Canty JM, et al. Guidelines for experimental models of myocardial ischemia and infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018; 314(4): H812–H838, doi: 10.1152/ajpheart.00335.2017, indexed in Pubmed: 29351451.
9. Chien GL, Wolff RA, Davis RF, et al. „Normothermic range“ temperature affects myocardial infarct size. *Cardiovasc Res.* 1994; 28(7): 1014–1017, doi: 10.1093/cvr/28.7.1014, indexed in Pubmed: 7954586.
10. Wood T, Osredkar D, Puchades M, et al. Treatment temperature and insult severity influence the neuroprotective effects of therapeutic hypothermia. *Sci Rep.* 2016; 6: 23430, doi: 10.1038/srep23430, indexed in Pubmed: 26997257.
11. Karcioğlu O, Topacoglu H, Dikme O, et al. A systematic review of safety and adverse effects in the practice of therapeutic hypothermia. *Am J Emerg Med.* 2018; 36(10): 1886–1894, doi: 10.1016/j.ajem.2018.07.024, indexed in Pubmed: 30017685.
12. Götberg M, Olivecrona GK, Koul S, et al. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010; 3(5): 400–407, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.957902, indexed in Pubmed: 20736446.
13. Erlinge D, Götberg M, Lang I, et al. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(18): 1857–1865, doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.027, indexed in Pubmed: 24509284.
14. Testori C, Beitzke D, Mangold A, et al. Out-of-hospital initiation of hypothermia in ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Heart.* 2019; 105(7): 531–537, doi: 10.1136/heartjnl-2018-313705, indexed in Pubmed: 30361270.
15. Dae M, O'Neill W, Grines C, et al. Effects of endovascular cooling on infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction: a patient-level pooled analysis from randomized trials. *J Interv Cardiol.* 2018; 31(3): 269–276, doi: 10.1111/joic.12485, indexed in Pubmed: 29243292.
16. Villablanca PA, Rao G, Briceno DF, et al. Therapeutic hypothermia in ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomised control trials. *Heart.* 2016; 102(9): 712–719, doi: 10.1136/heartjnl-2015-308559, indexed in Pubmed: 26864673.
17. Noc M, Erlinge D, Neskovic AN, et al. COOL AMI EU pilot trial: a multicentre, prospective, randomised controlled trial to assess cooling as an adjunctive therapy to percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction. *EuroIntervention.* 2017; 13(5): e531–e539, doi: 10.4244/EIJ-D-17-00279, indexed in Pubmed: 28506940.
18. Wojciechowska M, Wątroba M, Ciużyńska G, et al. Ischaemic heart preconditioning in rats with adjuvant-induced arthritis. *Kardiol Pol.* 2013; 71(8): 839–844, doi: 10.5603/KP.2013.0196, indexed in Pubmed: 24049024.
19. Schwarz ER, Somoano Y, Hale SL, et al. What is the required reperfusion period for assessment of myocardial infarct size using triphenyltetrazolium chloride staining in the rat? *J Thromb Thrombolysis.* 2000; 10(2): 181–187, doi: 10.1023/A:1018770711705, indexed in Pubmed: 11005940.
20. Ferrera R, Benhabbouche S, Bopassa JC, et al. One hour reperfusion is enough to assess function and infarct size with TTC staining in Langendorff rat model. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009; 23(4): 327–331, doi: 10.1007/s10557-009-6176-5, indexed in Pubmed: 19466533.
21. Mou Y, Wilgenburg BJ, Lee Yj, et al. A method for hypothermia-induction and maintenance allows precise body and brain temperature control in mice. *J Neurosci Methods.* 2013; 213(1): 1–5, doi: 10.1016/j.jneumeth.2012.11.006, indexed in Pubmed: 23174093.



# Evaluation of communication skills among students of the final year of medical faculty Medical University of Warsaw in area of bad news transmission

Ocena umiejętności komunikacyjnych studentów ostatniego roku kierunku lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w zakresie przekazywania niepomyślnych informacji

Marcin Mirosław Kaczor<sup>1</sup>, Antonina Doroszevska<sup>2</sup>, Barbara Górnicka<sup>3</sup>, Dagmara Mirowska-Guzel<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medical Simulation Center, Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

<sup>2</sup>Department of Medical Communication, Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

<sup>3</sup>Chair and Department of Patomorphology, Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

<sup>4</sup>Chair and Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

## Abstract

**Introduction.** An important element of general medical skills is the ability to deliver bad news in an effective and emotionally burdensome manner for medical personnel as doctors usually are. Preparing graduates for such a challenge is to familiarize them with the elements of the SPIKES protocol, referring to the 6 elements of the interview that should be included during the giving information.

**Material and methods.** The study has been conducted among the last-year students of the Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw, participating in classes at the Medical Simulation Centre (MSC) as part of the “Specialty chosen by the student” block. As a part of that course was the participation of students in a scenario assuming the need to deliver bad news to the family of a patient who has died due to cardiac arrest. Students worked in four-person therapeutic teams, in which 1 student acted as the head of the therapeutic team, 3 other students acted as team member. A previously trained person played the role of a family member. The students’ behaviour was assessed by an independent observer based on audiovisual recordings.

**Results.** Out of 369 students participating in the simulation classes described above at the MSC, 148 people making up 37 Emergency Medical Team (EMT) agreed to an audiovisual recording enabling the study to be carried out. 86% of those speaking with the simulated patient playing the role of the patient’s family ensured a sufficiently long conversation time related to the needs of the family. About 2/3 of the respondents (68.5%) reflected the emotions of the interlocutor and was able to name them and reacted on an ongoing basis to the patient’s reactions in terms of the bad news delivered (63%). Less than half of the respondents (48.5%) took care to maintain intimacy during the conversation. 20% of students provided preliminary information about the incident to introduce them to the interview, and less than 10% of the respondents summed up the interview and suggested further proceedings.

**Conclusions.** The analysis of last year Faculty of Medicine students behaviour showed that practically all elements of the SPIKES protocol require a lot of attention and thorough discussion in the education of subsequent years of students of the medical faculty. Teaching the ability to communicate unfavourable information should take place both at the stage of undergraduate education and its completion in postgraduate education.

Key words: bad news, SPIKES protocol, communication, education

Folia Cardiologica 2021; 16, 5: 291–295

Address for correspondence: Marcin Mirosław Kaczor MD, PhD, Centrum Symulacji Medycznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, Poland, e-mail: mkaczor@wum.edu.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

An important element of general medical skills is the ability to deliver bad news [1]. The unique situation of communicating news that is difficult for a patient or their family to receive and accept is undoubtedly an emotional burden for the physician. To reduce the uncertainty accompanying the delivery of bad news, curb the related stress and prepare the best possible skills of factual and empathic communication of bad news, classes preparing graduates for such challenges should be conducted already at the stage of graduate training. One method is to introduce students to the elements of the SPIKES protocol.

The acronym SPIKES refers to 6 conversation elements that should be included when delivering bad news [2]. These are:

- S – setting – appropriate setting and timing of the conversation;
- P – perception – perceiving what the patient knows;
- I – invitation – an invitation to talk;
- K – knowledge – providing the knowledge;
- E – emotions and empathy;
- S – strategy and summary.

This protocol is used to structure a conversation to deliver bad news. It can be helpful, especially for those who do not have much experience in having such conversations. It also makes it easier to prepare for a talk that is often emotionally difficult for patients and doctors. By including all the elements of the SPIKES protocol in the conversation, it is possible to prepare the patient to hear bad news, communicate it most effectively, show empathy and inform the patient about further measures that can be taken in each situation.

## Material and methods

The study group consisted of sixth-year medical students of the Medical University of Warsaw (MUW) participating in classes conducted at the MUW Medical Simulation Centre (MUW MSC) under a six-week module: “Specialty chosen by the student”. A detailed description of the study group was presented in an earlier paper [3]. The classes were compulsory, and their subject was devoted mainly to medical communication in relation to the roles played in simulated conditions in three general-medical scenarios considering clinical settings involving medical personnel [3]. Before practising the practical skills, a short seminar was conducted in which the instructors discussed basic communication skills (including SPIKES, among others) and their importance in medical practice. The aim of the scenarios played out during the classes was: informing a patient with advanced testicular cancer about an unfavourable prognosis, doctor’s

refusal to admit a patient to the hospital after the loss of consciousness, management during cardiac arrest, according to the current guidelines, including the ability to communicate with other team members and deliver bad news to the patient’s family. This last scenario given to the students, related to the assessment of the ability to break bad news, is the subject of the present study. Before playing out the scenario, the students were asked to create a Emergency Medical Team (EMT) consisting of four persons: a team leader (TL) and team members (TMs).

The premise of the scenario was to analyse the management during irreversible cardiac arrest, regardless of the actions taken by the students, with the need to decide to stop resuscitation and declare death and break the bad news to the patient’s family. The scenario assumed that the EMT would decide to terminate resuscitation due to its ineffectiveness. Between 1 and 2 minutes passed from the time resuscitation was abandoned until the simulated patient, who played the role of the deceased patient’s daughter or son, arrived in the A&E room. The role of family member was played by technicians working in the MSC who are professionally active healthcare workers (nurses, paramedics), having daily contact with situations requiring delivering bad news and having experience in how it is received. The task of the team was to delegate the person responsible for breaking the news about the death of a patient.

The study included students who consented to participate, including an audiovisual recording, which was assessed by one instructor regarding the adherence of the participating students to the elements included in the SPIKES protocol. The Bioethics Committee of MUW acknowledged the study [4].

The following elements were analysed in terms of the subjects’ ability to deliver bad news according to the SPIKES protocol:

- ensuring intimacy during the news delivery;
- asking if the patient needs the support of a loved one;
- gathering information about the knowledge on the health status of a loved one;
- the manner of delivering bad news;
- the response to the patient’s family reaction (avoiding aggressive behaviour, showing understanding and willingness to help);
- confirming that the recipient understood the news delivered;
- ensuring that the message is sincere and authentic;
- summarising the conversation and suggesting further management.

The above elements of the SPIKES protocol were evaluated according to the guidelines of Baile et al. [5], with the authors’ modification described above.

## Results

Of the 369 students participating in the simulation classes described above at MUW MSC, 148 students forming 37 EMTs consented to the audiovisual recording.

When delivering bad news, most subjects (86%) talking to the trained person playing the role of the patient's family ensured that the conversation time was appropriately long and tailored to the family's needs. More than two-thirds of subjects (68.5%) reflected the emotions of the interlocutor and were able to name them and respond to the patient's reactions to the bad news (63%). Less than half of subjects (48.5%) took care to maintain intimacy during the delivery of bad news – they moved to a deliberately prepared place in the corner of the simulation room, away from the resuscitation area and intended to give the impression of intimacy. The ability to convey information concisely and understandably during the scenario analysed was demonstrated by 46% of subjects. Making sure that the information delivered was understood and encouraging the interlocutor to ask questions was found in 31% and 37% of subjects, respectively. Furthermore, 20% of the participating students provided introductory information about the event to introduce the conversation, and less than 10% summarised the conversation and suggested further management.

Table 1 shows the number and percentage of talks during which the SPIKES protocol elements were used.

## Discussion

One of the unique areas in a physician's work is communicating with patients and their families. It requires informed consent and cooperation regarding the information provided and management [6]. The ability to communicate properly plays a huge role in special situations such as the death of a loved one. It is of great importance at a time when good two-way communication between doctor and patient gradually deteriorates [7]. It is reasonable to assume that the ability to deliver bad news to the patient's family also deteriorates. It is associated with civilisation, social or economic changes. Undoubtedly, the reasons for this state of affairs should be found, among others, in the rapid development of information technologies, which, on the one hand, is supposed to improve communication and information exchange, and on the other hand, leads to deepening isolationism in interpersonal contacts. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic and the rapid changes that followed made very clear the disconnect between the expectations and needs of those seeking help and the systemically limited healthcare offerings, including in the doctor-patient communication space. Difficulties in conversations during which the doctor's task is to break bad news may also result from social and

**Table 1.** The number and percentage of Emergency Medical Teams whose members used the SPIKES protocol elements during the simulation

SPIKES protocol elements	N [%]
<b>S</b> – appropriate setting and timing of the conversation	
Ensuring intimacy	17 (48.5%)
Using non-verbal communication	8 (23%)
<b>P</b> – perceiving the interlocutor's knowledge	
Gathering information about the knowledge on a loved one's illness	7 (20%)
<b>I</b> – an invitation to talk	
Asking if the patient wants a loved one present during the conversation	6 (17%)
Asking if there is a need to detail information about the event	13 (37%)
<b>K</b> – providing the knowledge	
Provide initial information about the event	7 (20%)
Communicate information in a concise and understandable manner	16 (46%)
Confirming the recipient's understanding of the news delivered	11 (31%)
<b>E</b> – emotions and empathy	
Ensuring enough time for the conversation	30 (86%)
Correctly identifying the emotions of the interlocutor	24 (68.5%)
<b>S</b> – summarising the conversation and suggesting further management	3 (8.5%)

cultural changes. This is well illustrated by the issue of death. Death has settled for good in virtual reality, and in the era of globalisation and the world of fast information, it has taken on a new, different character. The online archives include not only very personal confessions of terminally ill people waiting for their suffering to end but also sites describing or even advertising euthanasia options in selected European countries. On the other hand, death is a taboo subject rarely discussed in public. Even in private conversations, it makes many people uncomfortable. People used to die at home in the past, and now, it usually happens in hospitals or hospices. Children and young people are often separated from the elderly and the sick and dying in an unjustified concern to shelter them from suffering too much due to a loved one's death. As a result, young people are unfamiliar with death, which they often have not encountered before [8]. It is worth noting that the students participating in the study rated their ability to deliver bad news very low, which means that they are aware of their deficiencies in this area. This is undoubtedly a clear signal for academic teachers and

specialisation supervisors to put more emphasis on this area during the didactic process.

The analysis of the behaviour of final-year medical students showed that practically all elements of the SPIKES protocol require great attention and thorough discussion in the next years education. It should be noted that even in areas in which a large group of students were able to observe the principles of proper communication, every third student could not reflect the emotions of the interlocutor and correctly name them. Furthermore, more than every second did not know how to respond to the patient's reaction to bad news in real-time.

It is worth noting that the element of the SPIKES protocol, which was assessed the worst during the analysis of conversations, was the further management strategy. Undoubtedly the element that made this task challenging for the students was that in the situation assumed in the scenario, it was difficult to plan a strategy because the patient died, which precluded the possibility of proposing further medical management. The subjects were faced with an extremely difficult situation that undoubtedly created serious emotional challenge. Scenario participants could ask about the well-being of the person receiving the news, the possible need for psychological support or

assistance from a social worker with, for example, activities related to the collection of relevant documents. At this point, the subject's task was to focus on supporting the patient's loved one and providing guidance on how to proceed after the death of a family member. It was more about administrative procedures and showing empathy than medical intervention. Notably, the study results indicate a high risk that individuals who enter the healthcare system as medical professionals will soon be faced with difficult situations involving the need to deliver bad news and are not skilled enough to navigate both the administrative and emotional sides smoothly. Such a situation may not only cause problems related to inadequate communication and disturb the possibility of building a mutually satisfying doctor-patient or doctor-patient family relationship but also increase the risk of frustration and burnout among medical professionals [9].

The results of this study indicate the need for education on the ability to deliver bad news both at the pre-graduate stage and its supplementation in post-graduate education.

### Conflict of interest

None declared.

## Streszczenie

**Wstęp.** Ważnym elementem umiejętności ogólnomedycznych jest umiejętność przekazywania niepomyślnych informacji w sposób skuteczny i jak najmniej obciążający emocjonalnie dla przedstawicieli personelu medycznego, jakimi zwykle są lekarze. Przygotowaniem absolwentów do takiego wyzwania jest ich zapoznanie z elementami protokołu SPIKES odnoszącego się do 6 elementów rozmowy, które powinny zostać uwzględnione przy przekazywaniu niepomyślnych informacji.

**Materiał i metody.** Badanie przeprowadzono wśród studentów ostatniego roku kierunku lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego biorących udział w zajęciach w Centrum Symulacji Medycznych (CSM WUM) w ramach bloku „Specjalność wybrana przez studenta”. Jednym z elementów zajęć był udział studentów w scenariuszu zakładającym konieczność przekazania niepomyślnych informacji rodzinie pacjenta, który zmarł w wyniku zatrzymania krążenia. Studenci pracowali w czteroosobowych zespołach terapeutycznych, w których jeden student pełnił rolę szefa zespołu terapeutycznego, a pozostali 3 studenci – rolę członków zespołu. Przeszkolona wcześniej osoba odgrywała rolę rodziny pacjenta. Ocenę zachowań studentów przeprowadził niezależny obserwator na podstawie nagrań audiowizualnych.

**Wyniki.** Spośród 369 studentów biorących udział w opisanych wyżej zajęciach symulacyjnych w CSM WUM 148 osób tworzących 37 zespołów terapeutycznych (ZT) wyraziło zgodę na nagranie audiowizualne umożliwiające przeprowadzenie badania. Osiedziesiąt sześć procent ZT zadbało o odpowiednio długi, dostosowany do oczekiwań rodziny czas rozmowy. Około 2/3 badanych (68,5%) odzwierciedliło emocje rozmówcy i potrafiło je nazwać oraz reagowało na bieżąco na reakcje pacjenta przy przekazywaniu niepomyślnych informacji (63%). Niespełna połowa badanych (48,5%) zadbała o zachowanie intymności w trakcie prowadzenia rozmowy. Dwadzieścia procent studentów przekazało informację wstępną na temat zdarzenia w celu wprowadzenia do rozmowy, a mniej niż 10% badanych podsumowało rozmowę i zaproponowało dalsze postępowanie.

**Wnioski.** Analiza zachowań studentów ostatniego roku kierunku lekarskiego pokazała, że praktycznie wszystkie elementy protokołu SPIKES wymagają dużej uwagi i gruntownego omówienia w kształceniu kolejnych roczników słuchaczy kierunku lekarskiego. Nauczanie umiejętności przekazywania niepomyślnych informacji powinno się odbywać zarówno na etapie edukacji przeddyplomowej, jak i jej uzupełniania w kształceniu podyplomowym.

Słowa kluczowe: niepomyślne informacje, protokół SPIKES, komunikacja, kształcenie

Folia Cardiologica 2021; 16, 5: 291–295

## References

1. Maguire P, Pitceathly C. Key communication skills and how to acquire them. *BMJ*. 2002; 325(7366): 697–700, doi: 10.1136/bmj.325.7366.697, indexed in Pubmed: 12351365.
2. Buckman R. *How to break bad news: a guide for health care professionals*. John Hopkins Press, Baltimore 1992.
3. Kaczor M, Mirowska-Guzel D, Doroszewska A, et al. Ocena umiejętności praktycznych w zakresie resuscytacji wśród studentów ostatniego roku kierunku lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. *Folia Cardiol*. 2020; 15(6): 393–397, doi: 10.5603/fc.2020.0058.
4. Kaczor M. Ocena umiejętności komunikacyjnych oraz współpracy w zespole terapeutycznym studentów kierunku lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. *Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycznych*. Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa 2020.
5. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, et al. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist*. 2000; 5(4): 302–311, doi: 10.1634/theoncologist.5-4-302, indexed in Pubmed: 10964998.
6. Tatoń J. *Kultura zawodu lekarza w XXI wieku. Analiza celów, potrzeb i metod*. Wydanie I. Warszawski Uniwersytet Medyczny, Federacja Polskich Towarzystw Medycznych, Warszawa. <https://www.scribd.com/document/380276213/Jan-Tato%C5%84-Kultura-zawodu-lekarza-w-XXI-wieku> (October 14 2021).
7. Doroszewski J, Kulus M, Markowski A. ed. *Porozumienie z pacjentem*. Wolters Kluwer, Warszawa 2014.
8. Guzowski A, Kazberuk G, Czartoszewski A, Krajewska-Kulak E. et al. *Kultura masowa a problem śmierci i cierpienia*. In: Guzowski A, Krajewska-Kulak E, Bejda G. ed. *Kultura śmierci, kultura umierania*. Tom 1. Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok 2016: 158–203.
9. Messerotti A, Banchelli F, Ferrari S, et al. Investigating the association between physicians self-efficacy regarding communication skills and risk of “burnout”. *Health Qual Life Outcomes* 2020. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01504-y> (October 14, 2021).



# Garlic for arterial hypertension and hypercholesterolemia

## Review of literature and clinical studies

Stanisław Surma<sup>1,2</sup> , Monika Romańczyk<sup>1</sup> , Maciej R. Czerniuk<sup>3</sup> , Krzysztof J. Filipiak<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia in Katowice, Poland

<sup>2</sup>Club of Young Hypertensiologists, Polish Society of Hypertension

<sup>3</sup>Department of Dental Surgery, Medical University of Warsaw, Poland

<sup>4</sup>Institute of Clinical Sciences, Maria Skłodowska-Curie Medical Academy, Warszawa, Poland

### Abstract

Garlic is a widely known and widely used plant. Due to its taste, it is used in the preparation of many dishes. Garlic is also used in the treatment of bacterial, viral, fungal and parasitic infections. There are many chemical compounds in garlic, but those responsible for its health-promoting effect include, first of all, those containing sulfur. These compounds are characterized by many mechanisms of action, such as antioxidant, cardioprotective and anti-inflammatory effects. Many mechanisms of action of organosulfur compounds influencing the regulation of blood pressure and lipid metabolism have been demonstrated. Many clinical studies and meta-analyses are assessing the effect of garlic on blood pressure and lipid profile in various groups of patients in the literature. This article aims to present the current knowledge on the influence of garlic on blood pressure and lipid metabolism.

Key words: garlic, blood pressure, lipids, arterial hypertension, hypercholesterolemia

Folia Cardiologica 2021; 16, 5: 296–302

### Hypertension and hypercholesterolemia in Poland

Hypertension and hypercholesterolemia are the most common factors of cardiovascular risk in Poland. According to the WOBASZ II (Wieloośrodkowe Badanie Stanu Zdrowia Ludności, Multicentre Study of Population health), the prevalence of hypertension among adult Poles is 42.7%, while that of hypercholesterolemia is 67.2% [1, 2]. In addition, the WOBASZ II study revealed that 34.6% of patients suffer from both hypertension and hypercholesterolemia [3].

Such a high prevalence and concomitance of hypertension and hypercholesterolemia stems from, among other things, insufficient social awareness regarding the impact of an unhealthy lifestyle on cardiovascular function [4, 5]. Numerous studies have shown that dietary habits have

a significant impact on blood pressure and plasma lipid levels [6–8].

This paper aims to present current biochemical and clinical knowledge on the impact of commonly consumed garlic and garlic supplements on blood pressure and lipid concentration in plasma.

### Garlic — characteristics, properties and differences

Garlic (*Allium L.*) belongs to the *Amaryllidaceae* family and is among the oldest plants cultivated by man, not only due to its culinary value, but also medicinal properties. Garlic comes from Asia and has been known for approximately 5,000 years. Ancient documents from Egypt, Greece, Rome, China and India confirm that garlic was used in medicine [9]. Currently, garlic and its supplements are used to treat

Address for correspondence: Professor Krzysztof J. Filipiak MD, PhD, FESC, Instytut Nauk Klinicznych, Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Pałac Lubomirskich, Plac Żelaznej Bramy 10, 00–136 Warszawa, Poland, e-mail: krzysztof.filipiak@uczelniamedyczna.com.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.

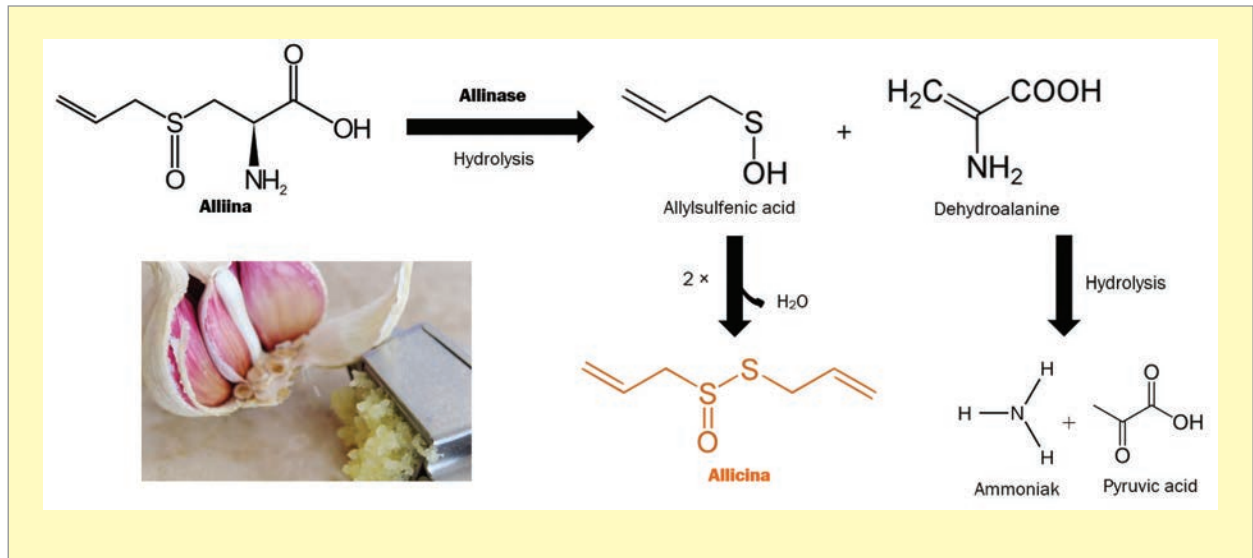


Figure 1. Formation of allicin from alliin by the enzyme alliinase

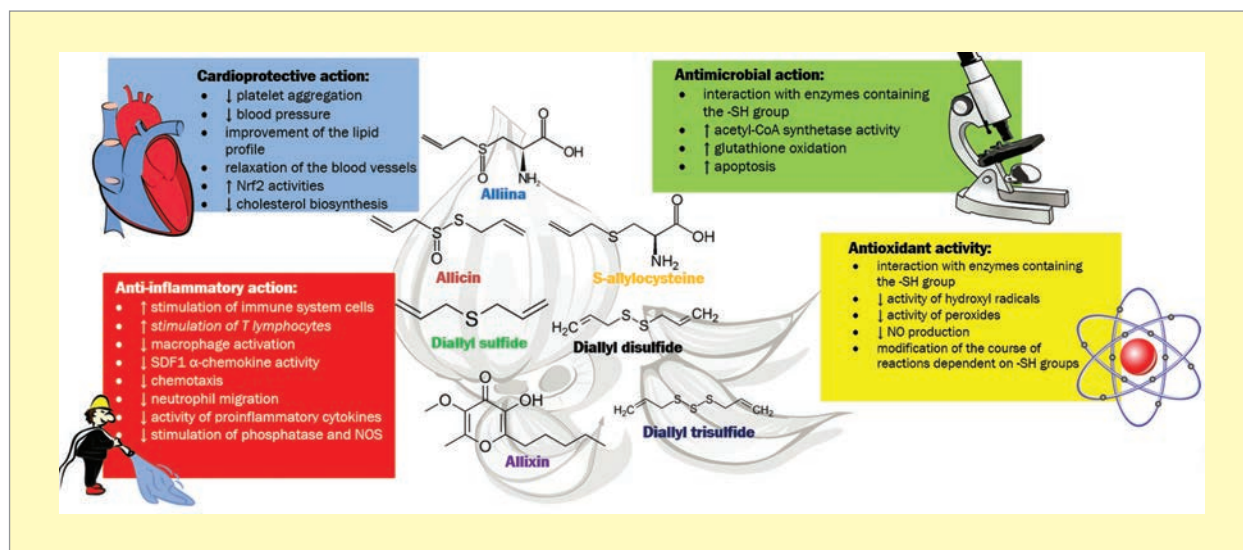
or support the treatment of bacterial, viral, fungal and parasitic infections [9].

Garlic is a vegetable that is commonly imported to Poland. According to the data of Statistics Poland (GUS, *Główny Urząd Statystyczny*), garlic imports to Poland amounted to 11,600 tonnes, and its value reached PLN 72.4 million. The data indicate that the largest amounts of garlic were imported from Spain, Egypt, China and Portugal.

Fresh garlic contains water (62–68%), carbohydrates (26–30%), proteins (1.5–2.1%), amino acids (1–1.5%), organosulfur compounds (1.1–3.5%), and fibre (1.5%) [10]. The health-promoting properties of garlic are primarily attributed to the organic sulfur compounds that it contains. The best-studied biologically active organosulfur compounds in garlic are diallyl disulfide, diallyl trisulfide, methyl diallyl trisulfide, S-allyl cysteine, and alliin [10]. It should be mentioned that the chemical composition of garlic changes when it is processed. The most important chemical reaction that occurs, for example, during the crushing of garlic cloves is the production of allicin from alliin under the influence of the enzyme alliinase (EC 4.4.1.4) (Figure 1). It is worth mentioning that allicin is responsible for the characteristic smell of crushed garlic cloves [11].

The organosulfur compounds found in garlic have numerous health-promoting properties, such as antioxidant (especially strong due to their chemical structure), cardioprotective, antimicrobial, and anti-inflammatory activity [11]. It should be mentioned that garlic shows potent bactericidal activity against numerous Gram (+) and Gram (–) microorganisms, including antibiotic-resistant strains [12]. The exact biochemical mechanism of action of organosulfur compounds found in garlic is presented in Figure 2.

Since garlic is grown in many climatic zones and thus is exposed to different environmental factors, its different varieties (e.g., Polish garlic “Harnaś”, Chinese and Portuguese garlic, Spanish garlic “Violetta” or Italian garlic “white or savoury”) may differ not only in terms of their morphology but also in terms of the content of biologically active substances, which may translate into their biological properties. Rybczynska et al. [13] used an in vitro culture of human vascular endothelial cells (HUVEC) to investigate the impact of Polish and Chinese garlic extracts on the expression of adhesive molecules – soluble vascular cell adhesion molecule 1 (sVCAM-1), soluble intercellular adhesive molecule 1 (sICAM-1) as well as the expression of metalloproteinases ADAM10 (ADAM metallopeptidase domain 10) and ADAM 17 (ADAM metallopeptidase domain 17) in these cells. It was demonstrated that extracts from both varieties of garlic reduced the expression of these proteins, with the extract from the Chinese variety showing a stronger effect [13]. Furthermore, Matysiak et al. [14] demonstrated that chemical substances contained in the aqueous extract from Chinese garlic had a greater ability to neutralize the DPPH free radical, cation radical ABTS+ and chelated copper (II) ions. They also inhibited the growth of the *Saccharomyces cerevisiae* fungi much more strongly than those contained in the aqueous extract from Polish garlic. On the other hand, chemical substances contained in an aqueous extract from Polish garlic chelated iron (II) ions more strongly [14]. Another study by Matysiak et al. revealed that varieties of garlic from China, Poland and Spain had different antioxidant properties [15]. Gaweł-Bęben et al. [16] also observed that among such varieties of garlic as Polish garlic “Harnaś”, Chinese, Uzbek, Portuguese garlic, Spanish garlic “Violetta”



**Figure 2.** Effects of garlic on human health (based on [11]) Nrf2 – nuclear factor erythroid; SDF-1 – stromal cell-derived factor 1; NOS – nitric oxide synthase; -SH group – thiol group

and Italian “white or savoury” garlic, it was the Italian varieties that showed the strongest antifungal effect against *Saccharomyces cerevisiae*. Magnetic resonance imaging (MRI) analysis of the content of organic sulfur compounds in individual garlic extracts showed that the tested varieties of garlic differed in terms of their content of biologically active compounds, such as allicin [16].

In conclusion, garlic is a popular vegetable used for both culinary and medicinal purposes. It contains many chemical compounds and its health-promoting properties are primarily attributed to organosulfur compounds, such as acillin. Different varieties of garlic originating from different geographical areas have different biological properties.

### Garlic for blood pressure and lipid metabolism regulation – biochemical mechanisms

It seems that the mechanisms of the antihypertensive properties of garlic are not yet fully understood. In their review of literature, Borghi and Cicero [17] attempted to summarize the knowledge on the impact of various nutraceuticals, including garlic, on blood pressure. According to the authors, the most likely mechanisms responsible for garlic-induced lowering of blood pressure include increased production of nitrogen oxide (NO) by vascular endothelial cells, increased production of Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S), increased production of bradykinin, decreased sensitivity of tissues to catecholamines, reduced activity of the angiotensin-converting enzyme (ACE), as well as blocking of calcium channels [17].

The hypolipemic properties of garlic involve several biochemical mechanisms [11]. Chemical compounds present in garlic decrease the activity of enzymes such as fatty acid synthase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, and 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase (HMGCoA) [18]. In addition, garlic increases the excretion of acidic and neutral steroids from the organism [19]. It is also suggested that the chemical compounds present in garlic reduced the gene expression of such enzymes as cholesterol ester transfer protein (CETP), Niemann-Pick C1-like 1 protein (NPC1L1), and microsomal triacylglyceride transfer protein (MTP) [20]. Garlic exerts positive effects on high-density lipoprotein (HDL) by regulating the ATP-binding cassette transporters, such as ABCG5, ABCG8 and ABCA1, involved in lipid transport [11].








It should also be mentioned that garlic has been demonstrated to have a positive effect on the composition of the gut microbiota. Disorders in gut microbiota may play a significant role in hypertension pathogenesis and interventions aimed at reducing dysbiosis in this region of the gut have antihypertensive effects [21, 22]. A meta-analysis conducted by Ried [23] investigated the impact of garlic on gut microbiota. It was demonstrated that there was an improvement in gut microbiota, as evidenced by greater microbial diversity, with a significant increase in the number of *Lactobacillus* and *Clostridia* species that was observed after three months of garlic supplementation [23]. In addition, biologically active compounds present in garlic show antimicrobial activity against pathogens contributing to the development of periodontitis or caries, such as *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter*

**Table 1.** Summary of results of meta-analyses (n = 7) investigating the effects of garlic on blood pressure

Author	Year	Study	Sample size	Results	Impact on BP
Mulawarman et al. [27]	2021	Meta-analysis of RCTs	12 RCTs (503 hypertensive patients)	In the group treated with garlic: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBP: reduction by <b>3.62 mm Hg</b> (95% CI: -5.43 to -1.80 mm Hg, <math>p &lt; 0.0001</math>)</li> <li>• DBP: reduction by <b>1.40 mm Hg</b> (95% CI: -2.72 to -0.08 mm Hg, <math>p = 0.04</math>)</li> </ul>	
Ried [23]	2020	Meta-analysis of RCTs	12 RCTs (553 hypertensive patients)	In the group treated with garlic: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBP: reduction by <b>8.32 mm Hg</b> (95% CI: -10.25 to -6.39 mm Hg, <math>p &lt; 0.00001</math>)</li> <li>• DBP: reduction by <b>5.48 mm Hg</b> (95% CI: -7.40 to -3.55, <math>p &lt; 0.00001</math>)</li> </ul> <p>The observed BP reduction translated into lowering the cardiovascular risk by <b>16–40%</b></p>	
Ried [28]	2016	Meta-analysis of RCTs	20 RCTs (n = 970, including hypertensive patients)	In patients with hypertension: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBP: reduction by <b>8.35 mm Hg</b> (95% CI: -10.58 to -6.11 mm Hg, <math>p &lt; 0.00001</math>)</li> <li>• DBP: reduction by <b>6.08 mm Hg</b> (95% CI: -7.33 to -4.48 mm Hg, <math>p &lt; 0.00001</math>)</li> </ul> <p>Greater antihypertensive properties were observed in the case of garlic powder (compared to mature garlic extract)</p>	
Rohner et al. [29]	2015	Meta-analysis of RCTs	10 RCTs (482 hypertensive patients)	In the group treated with garlic: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBP: reduction by <b>9.1 mm Hg</b> (95% CI: -12.7 to -5.4 mm Hg, <math>p = 0.0006</math>)</li> <li>• DBP: reduction by <b>3.8 mm Hg</b> (95% CI: -6.7 to -1.0 mm Hg, <math>p = 0.00001</math>)</li> </ul> <p>The effect varied depending on the garlic preparation used</p>	
Wang et al. [30]	2015	Meta-analysis of RCTs	17 RCTs (healthy individuals and individuals with hypertension)	Individuals with normal blood pressure: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBP: not significant</li> <li>• DBP: not significant</li> </ul> <p>Hypertensive patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBP: reduction by <b>4.4 mm Hg</b> (95% CI: -7.37 to -1.42 mm Hg, <math>p = 0.004</math>)</li> <li>• DBP: not significant</li> </ul>	
Xiong et al. [31]	2015	Meta-analysis of RCTs	7 RCTs (391 hypertensive patients)	In the group treated with garlic: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBP: reduction by <b>6.71 mm Hg</b> (95% CI: -12.44 to -0.99, <math>p = 0.02</math>)</li> <li>• SBP: reduction by <b>4.79 mm Hg</b> (95% CI: -6.60 to -2.99 mm Hg, <math>p &lt; 0.00001</math>)</li> </ul>	
Kwak et al. [32]	2014	Meta-analysis of RCTs	9/10 RCTs	In the group treated with garlic: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBP: reduction by <b>4.34 mm Hg</b> (95% CI: -8.38 to -0.29 mm Hg, <math>p = 0.036</math>)</li> <li>• DBP: reduction by <b>2.36 mm Hg</b> (95% CI: -4.56 to -0.15, <math>p = 0.036</math>)</li> </ul>	

RCT – randomized controlled trial; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; CI – confidence interval

**Table 2.** Summary of results of meta-analyses (n = 8) investigating the effects of garlic on lipid metabolism

Author	Year	Study	Sample size	Results	Effects on lipids
Gyawali et al. [33]	2021	Meta-analysis of RCTs	24 RCTs (n = 1,386, including patients with cardiovascular risk factors)	In the garlic use group: <ul style="list-style-type: none"> <li>TC: reduction by <b>12.45 mg/dL</b> (95% CI: -18.68 to -6.22 mg/dL, p &lt; 0.00001)</li> <li>LDL cholesterol: reduction by <b>10.37 mg/dL</b> (95% CI: -17.58 to -3.16 mg/dL, p = 0.005)</li> </ul> TG: not significant HDL cholesterol: not significant	
Mulawarman et al. [27]	2021	Meta-analysis of RCTs	12 RCTs (n = 503 individuals including hypertensive patients)	In the group treated with garlic: <ul style="list-style-type: none"> <li>TC: reduction by <b>17.17 mg/dL</b> (95% CI: -28.57 to -5.78 mg/dL, p &lt; 0.00001)</li> </ul>	
Shabani et al. [34]	2019	Meta-analysis of clinical trials	33 clinical trials (n = 1,273 patients with diabetes)	In the group treated with garlic: <ul style="list-style-type: none"> <li>TC: reduction by <b>16.87 mg/dL</b> (95% CI: -21.01 to -12.73 mg/dL, p = 0.001)</li> <li>HDL cholesterol: increase by <b>3.19 mg/dL</b> (95% CI: 1.85 to 4.53 mg/dL, p = 0.001)</li> <li>LDL cholesterol: reduction by <b>9.65 mg/dL</b> (95% CI: -15.07 to -4.23 mg/dL, p = 0.001)</li> <li>TG: reduction by <b>12.44 mg/dL</b> (95% CI: -18.19 to -6.69 mg/dL, p = 0.001)</li> </ul>	
Sun et al. [35]	2018	Meta-analysis of clinical trials	14 clinical trials (n = 1,093 patients with dyslipidemia)	In the group treated with garlic: <ul style="list-style-type: none"> <li>TC: reduced concentration (SMD = <b>-1.26</b>, 95% CI: -1.86 to -0.66, p &lt; 0.0001)</li> <li>LDL cholesterol: decreased concentration (SMD = <b>-1.07</b>, 95% CI: -1.67 to -0.47, p &lt; 0.0001)</li> <li>HDL cholesterol: increased concentration (SMD = <b>0.50</b>, 95% CI: 0.06 to 0.94, p &lt; 0.0001)</li> <li>TG: not significant</li> </ul>	
Sahebkar et al. [36]	2016	Meta-analysis of RCTs	6 RCTs (n = 286, including patients with dyslipidemia)	In the group treated with garlic: <ul style="list-style-type: none"> <li>lipoprotein (a): not significant</li> </ul>	
Kwak et al. [32]	2014	Meta-analysis of RCTs	22/17/18 RCT	In the group treated with garlic: <ul style="list-style-type: none"> <li>TC: reduction by <b>15.83 mg/dL</b> (95% CI: -26.64 to -4.63 mg/dL, p = 0.005)</li> <li>LDL cholesterol: reduction by <b>9.11 mg/dL</b> (95% CI: -15.44 to -1.16 mg/dL, p = 0.024)</li> </ul> HDL cholesterol: not significant	
Reid et al. [37]	2013	Meta-analysis of RCTs	39 RCTs (n = 2,298 individuals, including patients with dyslipidemia)	TC: <ul style="list-style-type: none"> <li>individuals with TC ≤ 200 mg/dL: not significant</li> <li>individuals with TC &gt; 200 mg/dL: <b>17.32 mg/dL</b> reduction (95% CI: -23.48 to -11.16 mg/dL, p &lt; 0.00001)*</li> </ul> LDL cholesterol: <ul style="list-style-type: none"> <li>reduction by <b>6.41 mg/dL</b> (95% CI: -11.77 to 01.05 mg/dL, p = 0.02)</li> </ul> HDL cholesterol: <ul style="list-style-type: none"> <li>increased by <b>1.49 mg/dL</b> (95% CI: 0.19 to 2.79, p = 0.02)</li> </ul> TG: not significant	
Zeng et al. [38]	2012	Meta-analysis of RCTs	26 RCTs	In the group treated with garlic: <ul style="list-style-type: none"> <li>TC: reduction by <b>10.83 mg/dL</b> (95% CI: -17.40 to -4.25 mg/dL, p = 0.001)</li> <li>TG: reduction by <b>11.51 mg/dL</b> (95% CI: -17.71 to -5.31, p &lt; 0.001)</li> </ul> The hypolipemic effect was more pronounced during the longer intervention. Garlic powder and mature garlic extract resulted in a greater reduction in total serum cholesterol, whereas garlic oil resulted in a greater reduction in serum triglycerides	

\*Provided that garlic has been consumed for ≥ 2 months; RCT – randomized controlled trial; TC – total cholesterol; CI – confidence interval; LDL – low-density lipoproteins; TG – triglycerides; HDL – high-density lipoproteins; SMD – standardized mean difference



*actinomycescomitans* and *Streptococcus mutans* [24, 25]. It seems that periodontitis constitutes a non-traditional risk factor for the development of hypertension [26]. The antihypertensive properties of garlic may also be related to its effect on maintaining a healthy oral microbiota.

## Garlic for hypertension and lipid metabolism — what do results of clinical studies say?

There are many randomized controlled trials (RCT) investigating the impact of garlic on blood pressure and lipid metabolism available in the literature. Results of these studies have been collectively summarized in numerous meta-analyses, the results of which are presented in Table 1 [23, 27–32] and Table 2 [27, 33–38].

Garlic preparations that were most used in clinical trials included garlic powder, mature garlic extract, garlic oil, Japanese garlic powder containing egg yolk, and raw garlic. Doses of individual preparations varied, as did the duration of the intervention (several weeks on average) [23, 27, 38]. In the meta-analysis by Ried [28], it was observed that formulations containing garlic had a high safety profile and were well tolerated.

Garlic has been shown to have antihypertensive and hypolipemic properties that were particularly evident in patients with cardiovascular risk factors [23, 27–38].

A recent meta-analysis conducted by Schoeneck and Iggman [39] evaluated the hypolipemic effect of garlic. It was observed that the impact of garlic on reducing serum low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was small to moderate (maximum reduction of its concentration by approx. 15 mg/dL) [39].

A very interesting, randomized controlled and double-blind trial conducted by Wlosinksa et al. [40] investigated the impact of supplementation with mature garlic extract (2,400 mg/day for a year) on the progression of coronary artery calcification. It involved 104 patients who were randomized to receive supplementation with mature garlic extract or placebo. It was demonstrated that the applied intervention had a significant impact on reducing the progression of coronary calcification ( $p = 0.040$ ). In addition, glucose ( $p = 0.034$ ) and interleukin 6 ( $p = 0.049$ ) concentration as well as systolic blood pressure ( $p = 0.027$ ) were significantly reduced in the study group [40].

In summary, garlic shows antihypertensive and hypolipemic effects, as well as anti-atherosclerotic effects.

## Summary

In Poland, where 18 million people suffer from hypercholesterolemia and 11 million have hypertension, it seems that supplementing the diet with ingredients that show hypotensive, hypolipemic, and potentially anti-atherosclerotic effects would

be very beneficial. In this context, the promotion of garlic as a frequent component of the diet should be considered to be cardio- and vaso-protective activity. The lipid-lowering properties of garlic have been noticed in the latest guidelines for the treatment of lipid disorders in Poland. These guidelines indicate that garlic (5–6 g/day dose) may have a mild to moderate reduction in serum LDL cholesterol (5–10% of the baseline concentration). The recommendation for the use of garlic in patients with lipid disorders is class IIa (should be considered) and the level of evidence A (data from many randomized clinical trials or meta-analyses) [41, 42].

## Conflict of interest

The authors report no conflicts of interest.

## References

1. Niklas A, Flotyńska A, Puch-Walczak A, et al. WOBASZ II investigators. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult Polish population - Multi-center National Population Health Examination Surveys - WOBASZ studies. *Arch Med Sci.* 2018; 14(5): 951–961, doi: 10.5114/aoms.2017.72423, indexed in Pubmed: 30154875.
2. Pająk A, Szafraniec K, Polak M, et al. WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126(9): 642–652, doi: 10.20452/pamw.3464, indexed in Pubmed: 27452484.
3. Niklas A, Marcinkowska J, Kozela M, et al. Blood pressure and cholesterol control in patients with hypertension and hypercholesterolemia: the results from the Polish multicenter national health survey WOBASZ II. *Pol Arch Intern Med.* 2019; 129(12): 864–873, doi: 10.20452/pamw.15013, indexed in Pubmed: 31596271.
4. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. Świadomość wybranych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji młodych osób. *Choroby Serca i Naczyń.* 2017; 14(4): 186–193.
5. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. Świadomość nadciśnienia tętniczego i innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji osób dorosłych. *Choroby Serca i Naczyń.* 2018; 15(1): 14–22.
6. Ndanuko RN, Tapsell LC, Charlton KE, et al. Dietary patterns and blood pressure in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr.* 2016; 7(1): 76–89, doi: 10.3945/an.115.009753, indexed in Pubmed: 26773016.
7. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2020; 369: m696, doi: 10.1136/bmj.m696, indexed in Pubmed: 32238384.
8. Schoeneck M, Iggman D. The effects of foods on LDL cholesterol levels: a systematic review of the accumulated evidence from systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31(5): 1325–1338, doi: 10.1016/j.numecd.2020.12.032, indexed in Pubmed: 33762150.
9. Bayan L, Koulivand PH, Gorji A. Garlic: a review of potential therapeutic effects. *Avicenna J Phytomed.* 2014; 4(1): 1–14, indexed in Pubmed: 25050296.
10. Shang Ao, Cao SY, Xu XY, et al. Bioactive compounds and biological functions of garlic (*Allium sativum* L.). *Foods.* 2019; 8(7): 246, doi: 10.3390/foods8070246, indexed in Pubmed: 31284512.

11. Ribeiro M, Alvarenga L, Cardozo LF, et al. From the distinctive smell to therapeutic effects: garlic for cardiovascular, hepatic, gut, diabetes and chronic kidney disease. *Clin Nutr.* 2021; 40(7): 4807–4819, doi: 10.1016/j.clnu.2021.03.005, indexed in Pubmed: 34147285.
12. Kopec A, Piatkowska E, Leszczynska T, et al. Healthy properties of garlic. *Curr Nutr Food Sci.* 2013; 9(1): 59–64, doi: 10.2174/157340113804810888.
13. Rybczyńska K, Gawel-Bęben K, Surma S, Gmiński J. Wpływ ekstraktów z różnych odmian czosnku na ekspresję metaloproteaz ADAM w ludzkich komórkach śródbłonna in vitro. In: Karkowska M, Gustaw W. ed. *Trendy w żywieniu człowieka. Wydawnictwo Naukowe, Polskie Wydawnictwo Technologii Żywności, Kraków 2015: 279–287.*
14. Matysiak M, Gawel-Bęben K, Rybczyńska K, et al. [Comparing selected biological properties of garlic (*Allium sativum* L.) from Poland and China] [Article in Polish]. *Zywnosc.Nauka.Technologia.Jakosc/Food.Science.Technology.Quality.* 2015; 21(99): 160–169, doi: 10.15193/zntj/2015/99/030.
15. Matysiak M, Rybczyńska K, Gawel-Bęben K, Surma S, Gmiński J. Antioxidant properties of garlic varieties. 5th International Young Scientists Conference „Human – Nutrition – Environment”. Abstract book. Rzeszów 2014: 207–208.
16. Gawel-Bęben K, Surma S, Antosiewicz B, Binduga U, Wołowicz S, Gmiński J. Oblicza różnych odmian czosnku. XII Ogólnopolska Konferencja naukowa „Nowoczesne trendy w kosmologii i dietetyce”. Książka streszczeń. Poznań 2013: 30–31.
17. Borghi C, Cicero AFG. Nutraceuticals with a clinically detectable blood pressure-lowering effect: a review of available randomized clinical trials and their meta-analyses. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83(1): 163–171, doi: 10.1111/bcp.12902, indexed in Pubmed: 26852373.
18. Hosseini A, Hosseinzadeh H. A review on the effects of *Allium sativum* (garlic) in metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2015; 38(11): 1147–1157, doi: 10.1007/s40618-015-0313-8, indexed in Pubmed: 26036599.
19. Sobenin IA, Myasoedova VA, Iltchuk MI, et al. Therapeutic effects of garlic in cardiovascular atherosclerotic disease. *Chin J Nat Med.* 2019; 17(10): 721–728, doi: 10.1016/S1875-5364(19)30088-3, indexed in Pubmed: 31703752.
20. Lin MC, Wang EJ, Lee C, et al. Garlic inhibits microsomal triglyceride transfer protein gene expression in human liver and intestinal cell lines and in rat intestine. *J Nutr.* 2002; 132(6): 1165–1168, doi: 10.1093/jn/132.6.1165, indexed in Pubmed: 12042427.
21. Sun S, Lulla A, Sioda M, et al. Gut microbiota composition and blood pressure. *Hypertension.* 2019; 73(5): 998–1006, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109, indexed in Pubmed: 30905192.
22. Liu J, Zhang D, Guo Y, et al. The effect of *Lactobacillus* consumption on human blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2020; 54: 102547, doi: 10.1016/j.ctim.2020.102547, indexed in Pubmed: 33183665.
23. Ried K. Garlic lowers blood pressure in hypertensive subjects, improves arterial stiffness and gut microbiota: A review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2020; 19(2): 1472–1478, doi: 10.3892/etm.2019.8374, indexed in Pubmed: 32010325.
24. Högglund KB, Barnett BK, Watson SA, et al. Activity of bioactive garlic compounds on the oral microbiome: a literature review. *Gen Dent.* 2020; 68(3): 27–33, indexed in Pubmed: 32348240.
25. Bakri IM, Douglas CWI. Inhibitory effect of garlic extract on oral bacteria. *Arch Oral Biol.* 2005; 50(7): 645–651, doi: 10.1016/j.archoralbio.2004.12.002, indexed in Pubmed: 15892950.
26. Surma S, Romańczyk M, Witalińska-Łabuzek J, et al. Periodontitis, blood pressure, and the risk and control of arterial hypertension: epidemiological, clinical, and pathophysiological aspects – review of the literature and clinical trials. *Curr Hypertens Rep.* 2021; 23(5): 27, doi: 10.1007/s11906-021-01140-x, indexed in Pubmed: 33961166.
27. Mulawarman R, Trifitriana M, Felani M, et al. 13. Garlic effect on reduce blood pressure and cholesterol in patients with and without hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2021; 39(Suppl 2): e4, doi: 10.1097/01.hjh.0000752400.24367.fa.
28. Ried K. Garlic lowers blood pressure in hypertensive individuals, regulates serum cholesterol, and stimulates immunity: an updated meta-analysis and review. *J Nutr.* 2016; 146(2): 389S–396S, doi: 10.3945/jn.114.202192, indexed in Pubmed: 26764326.
29. Rohner A, Ried K, Sobenin IA, et al. A systematic review and metaanalysis on the effects of garlic preparations on blood pressure in individuals with hypertension. *Am J Hypertens.* 2015; 28(3): 414–423, doi: 10.1093/ajh/hpu165, indexed in Pubmed: 25239480.
30. Wang HP, Yang J, Qin LQ, et al. Effect of garlic on blood pressure: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015; 17(3): 223–231, doi: 10.1111/jch.12473, indexed in Pubmed: 25557383.
31. Xiong XJ, Wang PQ, Li SJ, et al. Garlic for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine.* 2015; 22(3): 352–361, doi: 10.1016/j.phymed.2014.12.013, indexed in Pubmed: 25837272.
32. Kwak JS, Kim JiY, Paek JuE, et al. Garlic powder intake and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Nutr Res Pract.* 2014; 8(6): 644–654, doi: 10.4162/nrp.2014.8.6.644, indexed in Pubmed: 25489404.
33. Gyawali D, Vohra R, Orme-Johnson D, et al. A systematic review and meta-analysis of ayurvedic herbal preparations for hypercholesterolemia. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57(6), doi: 10.3390/medicina57060546, indexed in Pubmed: 34071454.
34. Shabani E, Sayemiri K, Mohammadpour M. The effect of garlic on lipid profile and glucose parameters in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2019; 13(1): 28–42, doi: 10.1016/j.pcd.2018.07.007, indexed in Pubmed: 30049636.
35. Sun YE, Wang W, Qin J. Anti-hyperlipidemia of garlic by reducing the level of total cholesterol and low-density lipoprotein: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(18): e0255, doi: 10.1097/MD.00000000000010255, indexed in Pubmed: 29718835.
36. Sahebkar A, Serban C, Ursioniu S, et al. Effect of garlic on plasma lipoprotein(a) concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Nutrition.* 2016; 32(1): 33–40, doi: 10.1016/j.nut.2015.06.009, indexed in Pubmed: 26522661.
37. Ried K, Toben C, Fakler P. Effect of garlic on serum lipids: an updated meta-analysis. *Nutr Rev.* 2013; 71(5): 282–299, doi: 10.1111/nure.12012, indexed in Pubmed: 23590705.
38. Zeng T, Guo FF, Zhang CL, et al. A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials for the effects of garlic on serum lipid profiles. *J Sci Food Agric.* 2012; 92(9): 1892–1902, doi: 10.1002/jsfa.5557, indexed in Pubmed: 22234974.
39. Schoeneck M, Iggman D. The effects of foods on LDL cholesterol levels: a systematic review of the accumulated evidence from systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31(5): 1325–1338, doi: 10.1016/j.numecd.2020.12.032, indexed in Pubmed: 33762150.
40. Włosinska M, Nilsson AC, Hlebowicz J, et al. The effect of aged garlic extract on the atherosclerotic process – a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC Complement Med Ther.* 2020; 20(1): 132, doi: 10.1186/s12906-020-02932-5, indexed in Pubmed: 32349742.
41. Szymański FM, Mickiewicz A, Dzida G, et al. Leczenie dyslipidemii w Polsce – interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. IV Deklaracja Sopotka. *Choroby Serca i Naczyń.* 2021, doi: 10.5603/ChSiN.2021.0011.
42. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLA/CFPIP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on the diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland. *Arch Med Sci.* 2021; 17(6): in press.

# Czosnek a nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia

## Przegląd literatury i badań klinicznych

Stanisław Surma<sup>1, 2</sup> , Monika Romańczyk<sup>1</sup> , Maciej R. Czerniuk<sup>3</sup> , Krzysztof J. Filipiak<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Wydział Nauk Medycznych w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>2</sup>Klub Młodych Hipertensjologów, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

<sup>3</sup>Zakład Chirurgii Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>4</sup>Instytut Nauk Klinicznych Uczelni Medycznej im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Surma S et al. Garlic for arterial hypertension and hypercholesterolaemia. Review of literature and clinical studies. 2021; 16(5): 296–302. DOI: 10.5603/FC.2021.0045. Należy cytować wersję pierwotną

### Streszczenie

Czosnek to powszechnie znana i szeroko stosowana roślina. Ze względu na walory smakowe jest wykorzystywany w przygotowywaniu wielu potraw. Stosuje się go także w leczeniu zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych i pasożytniczych. Czosnek zawiera wiele związków chemicznych, lecz do odpowiedzialnych za jego działanie prozdrowotne należą przede wszystkim związki zawierające siarkę. Związki te charakteryzują się wieloma mechanizmami działania, takimi jak działanie przeciwutleniające, kardioprotekcyjne, a także przeciwzapalne. Wykazano wiele mechanizmów działania związków siarkoorganicznych wpływających na regulację ciśnienia tętniczego i na gospodarkę lipidową. W literaturze dostępnych jest wiele badań klinicznych i metaanaliz oceniających wpływ czosnku na ciśnienie tętnicze i profil lipidowy w różnych grupach chorych. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie aktualnej wiedzy na temat wpływu czosnku na ciśnienie tętnicze i gospodarkę lipidową.

Słowa kluczowe: czosnek, ciśnienie tętnicze, lipidy, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia

Folia Cardiologica 2021; 16, 5: 303–310

### Nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia w Polsce

Nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia są najczęściej występującymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce. Według badań WOBASZ II (II Wieloośrodkowe Badanie Stanu Zdrowia Ludności) częstość występowania nadciśnienia tętniczego wśród dorosłych Polaków wynosi 42,7%, natomiast hipercholesterolemii – 67,2% [1, 2]. Co więcej, w badaniu WOBASZ II stwierdzono, że u 34,6% chorych nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia współwystępują [3].

Tak duże rozpowszechnienie i współwystępowanie nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii wynika między innymi z niewystarczającej świadomości społecznej za temat wpływu niezdrowego stylu życia na czynność układu sercowo-naczyniowego [4, 5]. W licznych badaniach wykazano, że nawyki żywieniowe w istotny sposób wpływają na ciśnienie tętnicze i stężenie lipidów w osoczu [6–8].

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie aktualnej wiedzy biochemicznej i klinicznej na temat wpływu powszechnie spożywanego w diecie czosnku lub jego suplementów na ciśnienie tętnicze i stężenie lipidów w osoczu.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC, Instytut Nauk Klinicznych, Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Pałac Lubomirskich, Plac Żelaznej Bramy 10, 00–136 Warszawa, e-mail: krzysztof.filipiak@uczelniamedyczna.com.pl

## Czosnek — charakterystyka, właściwości i różnice

Czosnek (*Allium L.*) należy do rodziny amarylkowatych (*Amaryllidaceae*) i jest jedną z najstarszych roślin uprawianych przez człowieka, nie tylko ze względu na swoje właściwości kulinarne, lecz także lecznicze. Czosnek pochodzi z Azji i jest znany człowiekowi od około 5 tysięcy lat. O wykorzystaniu czosnku w medycynie świadczą wzmianki na ten temat znalezione w starożytnych dokumentach z Egiptu, Grecji, Rzymu, Chin, a także Indii [9]. Obecnie czosnek i jego suplementy są wykorzystywane w leczeniu lub wspomaganie leczenia zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych i pasożytniczych [9].

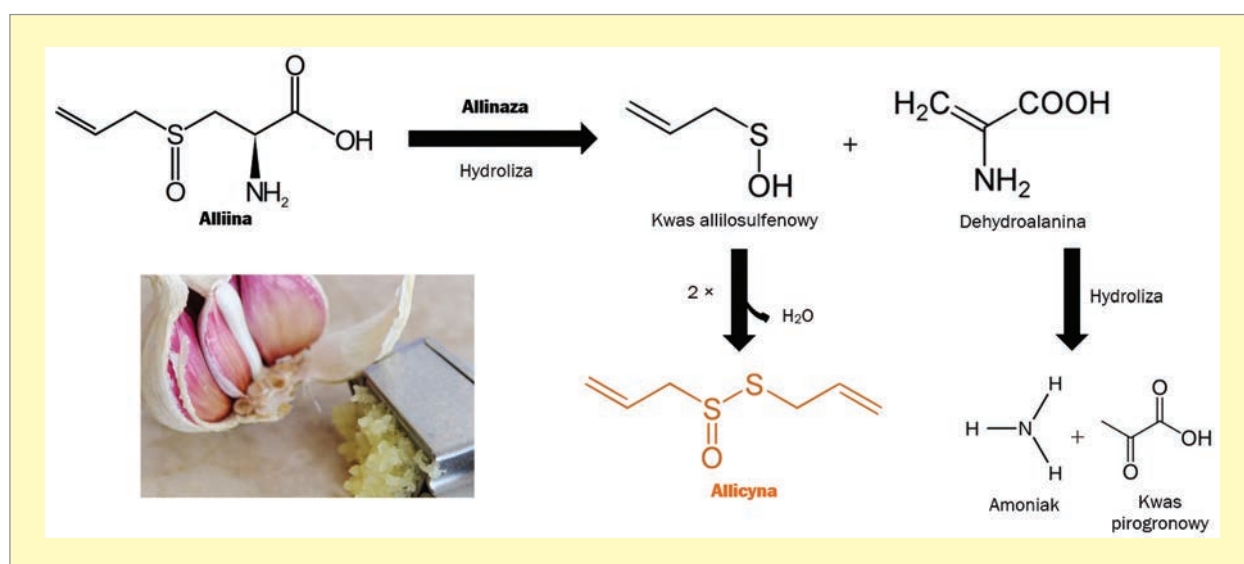
Czosnek jest warzywem powszechnie importowanym do Polski. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) w 2019 roku jego import do Polski wyniósł 11,6 tysiąca ton, a wartość osiągnęła 72,4 mln złotych. Jak wskazują dane GUS, najwięcej czosnku importowano do Polski z Hiszpanii, Egiptu, Chin i Portugalii.

Świeży czosnek zawiera wodę (62–68%), węglowodany (26–30%), białka (1,5–2,1%), aminokwasy (1–1,5%), związki siarkoorganiczne (1,1–3,5%) i błonnik (1,5%) [10]. Prozdrowotne właściwości czosnku przede wszystkim przypisuje się występującym w nim organicznym związkom siarki. Najlepiej poznanymi biologicznie aktywnymi organicznymi związkami siarki w czosnku są disiarczek diallilu, trisiarczek diallilu, trisiarczek metyloallilu, S-allilocyteina i alliina [10]. Należy nadmienić, że w trakcie obróbki czosnku dochodzi do zmian składu chemicznego. Najważniejszą reakcją chemiczną przebiegającą na przykład w trakcie rozgniatania ząbków czosnku jest wytwarzanie allicyny z alliiny

pod wpływem enzymu allinazy (EC 4.4.1.4) (ryc. 1). Warto wspomnieć, że to właśnie allicyna odpowiada za charakterystyczny zapach rozgniatanych ząbków czosnku [11].

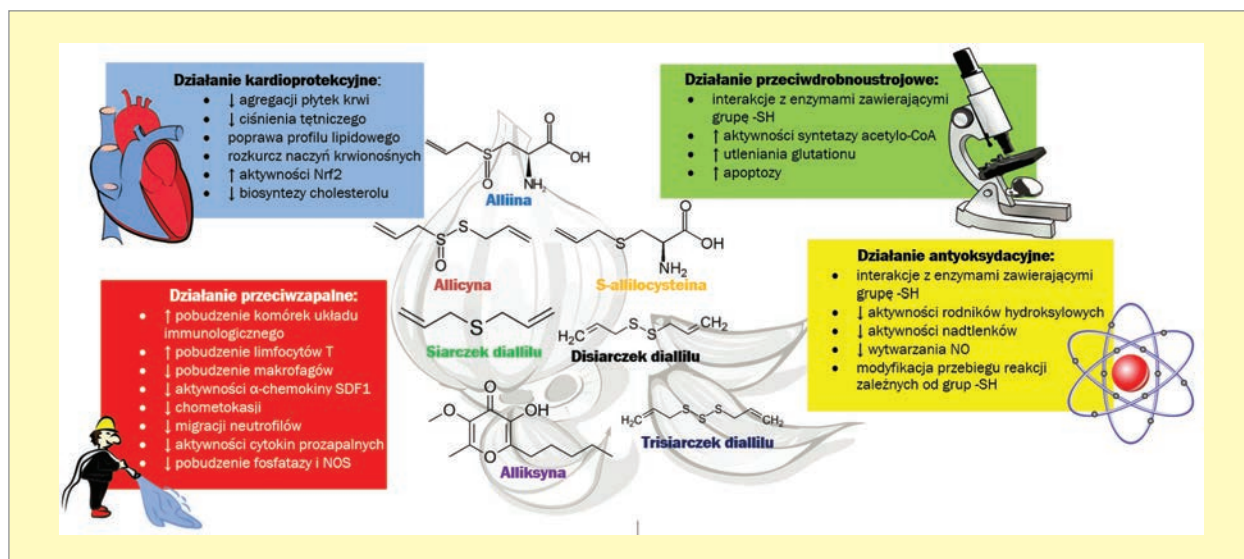
Związki siarkoorganiczne występujące w czosnku charakteryzują się licznymi właściwościami prozdrowotnymi, takimi jak: działanie przeciwutleniające (szczególnie silne ze względu na ich budowę chemiczną), kardioprotekcyjne, przeciwdrobnoustrojowe, a także przeciwzapalne [11]. Warto wspomnieć, że czosnek działa silnie bakterioobójczo na wiele drobnoustrojów Gram (+) i Gram (–), łącznie ze szczepami antybiotykoopornymi [12]. Dokładny biochemiczny mechanizm działania związków siarkoorganicznych występujących w czosnku podsumowano na rycinie 2.

Ze względu na to, że czosnek jest uprawiany w wielu strefach klimatycznych i tym samym podlega działaniu różnych czynników środowiskowych, jego poszczególne odmiany (np. czosnek polski „Harnaś”, chiński, portugalski, hiszpański „Violetta” czy włoski „biały lub wytrawny”) mogą się różnić między sobą nie tylko morfologią, ale także zawartością substancji biologicznie czynnych, co może się przekładać na ich właściwości biologiczne. W badaniu Rybczyńskiej i wsp. [13], wykorzystując hodowlę *in vitro* ludzkich komórek śródbłonna naczyń (HUVEC, *human umbilical vein endothelial cells*), oceniano wpływ ekstraktów z czosnku polskiej i chińskiej odmiany na ekspresję molekuł adhezyjnych — rozpuszczalnej naczyniowej cząsteczki adhezyjnej 1 (sVCAM-1, *soluble vascular cell adhesion molecule 1*), rozpuszczalnej międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (sICAM-1, *soluble intercellular adhesive molecule 1*), a także ekspresję metaloproteinaz ADAM10 (*ADAM metalloproteinase domain 10*) i ADAM17 (*ADAM metalloproteinase domain 10*) w tych komórkach. Wykazano, że ekstrakty



Rycina 1. Powstawanie allicyny z alliiny przy udziale enzymu allinazy





**Rycina 2.** Wpływ czosnku na zdrowie człowieka (na podstawie [11]); Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) – czynnik związany z jądrowym czynnikiem (pochodzenia erytroidalnego) typu 2; SDF-1 (*stromal cell-derived factor 1*) – czynnik pochodzenia zrębowego 1 (chemokina); NOS (*nitric oxide synthase*) – syntaza tlenu azotu; NO (*nitric oxide*) – tlenek azotu; grupa -SH – grupa tiolowa

z obu odmian czosnku zmniejszały ekspresję tych białek, przy czym ekstrakt z odmiany chińskiej wykazywał silniejszy efekt. Co więcej, w badaniu Matysiak i wsp. [14] dowiedziano, że substancje chemiczne zawarte w wodnym ekstrakcie z czosnku chińskiego charakteryzowały się większą zdolnością do neutralizacji wolnego rodnika DPPH, kationorodnika ABTS<sup>+</sup> i chelatowania jonów miedzi (II), a także znacznie silniej hamowały wzrost drożdży *Saccharomyces cerevisiae* niż ekstrakt wodny z czosnku polskiego. Z kolei substancje chemiczne zawarte w wodnym ekstrakcie z czosnku polskiego silniej chelatowały jony żelaza (II) [14]. W innym badaniu Matysiak i wsp. [15] wykazano, że odmiany czosnku pochodzące z Chin, Polski i Hiszpanii charakteryzowały się zróżnicowanymi właściwościami przeciwutleniającymi. W badaniu Gawel-Bęben i wsp. [16] stwierdzono ponadto, że spośród odmian czosnku, takich jak: czosnek polski „Harnaś”, chiński, uzbecki, portugalski, hiszpański „Violetta” oraz włoski „biały lub wytrawny”, najsilniejszymi właściwościami przeciwwgrzybiczymi wobec *Saccharomyces cerevisiae* charakteryzowały się włoskie odmiany czosnku. Analiza zawartości organicznych związków siarki w poszczególnych ekstraktach czosnku wykonana metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) wykazała, że badane odmiany czosnku różniły się zawartością związków biologicznie aktywnych, takich jak allicyna [16].

Podsumowując, czosnek jest popularnym warzywem wykorzystywanym do celów kulinarnych i leczniczych. Zawiera wiele związków chemicznych, natomiast jego właściwości prozdrowotne przypisuje się przede wszystkim związkowi siarkoorganicznemu, takim jak allicyna. Poszczególne odmiany czosnku pochodzące z różnych rejonów








geograficznych charakteryzują się odmiennymi właściwościami biologicznymi

### Czosnek a regulacja ciśnienia tętniczego i gospodarki lipidowej – mechanizmy biochemiczne

Mechanizm przeciwnadciśnieniowych właściwości czosnku nie został, jak się wydaje, w pełni poznany. W przeglądzie literatury autorstwa Borghi i Cicero [17] dokonano próby podsumowania wiedzy na tematy wpływu różnych nutraceutyków, w tym czosnku, na ciśnienie tętnicze. Autorzy wskazują, że do najbardziej prawdopodobnych mechanizmów odpowiedzialnych za zmniejszenie ciśnienia tętniczego pod wpływem czosnku należą zwiększenie wytwarzania tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) przez komórki śródbłonna naczyń, zwiększenie wytwarzania siarkowodoru (H<sub>2</sub>S), zwiększenie wytwarzania bradykininy, zmniejszenie wrażliwości tkanek na katecholaminy, zmniejszenie aktywności enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), a także blokowanie kanałów wapniowych [17].









Hipolipemizujące właściwości czosnku obejmują wiele mechanizmów biochemicznych [11]. Związki chemiczne zawarte w tej roślinie zmniejszają aktywność takich enzymów, jak syntaza kwasów tłuszczowych, dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa oraz reduktaza 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-CoA (HMGCoA, *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*) [18]. Co więcej, czosnek zwiększa wydalanie kwaśnych i obojętnych steroidów z ustroju [19]. Sugeruje się również, że związki chemiczne czosnku osłabiają ekspresję genów enzymów, takich jak białko przenoszące estry cholesterolu

**Tabela 1.** Podsumowanie wyników metaanaliz (n = 7) służących ocenie wpływu czosnku na ciśnienie tętnicze

Autor	Rok	Badanie	Liczebność próby	Wyniki	Wpływ na BP
Mulawarman i wsp. [27]	2021	Metaanaliza RCT	12 RCT (503 chorych z nadciśnieniem tętniczym)	W grupie leczonej czosnkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBP: zmniejszenie o <b>3,62 mm Hg</b> (95% CI: -5,43 do -1,80 mm Hg; p &lt; 0,0001)</li> <li>• DBP: zmniejszenie o <b>1,40 mm Hg</b> (95% CI: -2,72 do -0,08 mm Hg; p = 0,04)</li> </ul>	
Ried [23]	2020	Metaanaliza RCT	12 RCT (553 chorych z nadciśnieniem tętniczym)	W grupie leczonej czosnkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBP: zmniejszenie o <b>8,32 mm Hg</b> (95% CI: -10,25 do -6,39 mm Hg; p &lt; 0,00001)</li> <li>• DBP: zmniejszenie o <b>5,48 mm Hg</b> (95% CI: -7,40 do -3,55; p &lt; 0,00001)</li> </ul> <p>Obserwowane zmniejszenie BP przekładało się na <b>16-40-proc.</b> redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego</p>	
Ried [28]	2016	Metaanaliza RCT	20 RCT (n = 970, w tym chorzy z nadciśnieniem tętniczym)	U chorych z nadciśnieniem tętniczym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBP: zmniejszenie o <b>8,35 mm Hg</b> (95% CI: -10,58 do -6,11 mm Hg; p &lt; 0,00001)</li> <li>• DBP: zmniejszenie o <b>6,08 mm Hg</b> (95% CI: -7,33 do -4,48 mm Hg; p &lt; 0,00001)</li> </ul> <p>Większe właściwości przeciwnadciśnieniowe charakteryzowały czosnek w proszku (w porównaniu z ekstraktem z dojrzałego czosnku)</p>	
Rohner i wsp. [29]	2015	Metaanaliza RCT	10 RCT (482 chorych z nadciśnieniem tętniczym)	W grupie leczonej czosnkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBP: zmniejszenie o <b>9,1 mm Hg</b> (95% CI: -12,7 do -5,4 mm Hg; p = 0,0006)</li> <li>• DBP: zmniejszenie o <b>3,8 mm Hg</b> (95% CI: -6,7 do -1,0 mm Hg; p = 0,00001)</li> </ul> <p>Efekt różnił się zależnie od użytego preparatu czosnku</p>	
Wang i wsp. [30]	2015	Metaanaliza RCT	17 RCT (osoby zdrowe i z nadciśnieniem tętniczym)	Osoby z prawidłowym ciśnieniem tętniczym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBP: zmiana nieznamienna</li> <li>• DBP: zmiana nieznamienna</li> </ul> <p>Chorzy z nadciśnieniem tętniczym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBP: zmniejszenie o <b>4,4 mm Hg</b> (95% CI: -7,37 do -1,42 mm Hg; p = 0,004)</li> <li>• DBP: zmiana nieznamienna</li> </ul>	
Xiong X. i wsp. [31]	2015	Metaanaliza RCT	7 RCT (391 chorych z nadciśnieniem tętniczym)	W grupie leczonej czosnkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBP: zmniejszenie o <b>6,71 mm Hg</b> (95% CI: -12,44 do -0,99; p = 0,02)</li> <li>• SBP: zmniejszenie o <b>4,79 mm Hg</b> (95% CI: -6,60 do -2,99 mm Hg; p &lt; 0,00001)</li> </ul>	
Kwak i wsp. [32]	2014	Metaanaliza RCT	9/10 RCT	W grupie leczonej czosnkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBP: zmniejszenie o <b>4,34 mm Hg</b> (95% CI: -8,38 do -0,29 mm Hg; p = 0,036)</li> <li>• DBP: zmniejszenie o <b>2,36 mm Hg</b> (95% CI: -4,56 do -0,15; p = 0,036)</li> </ul>	

RCT (randomized controlled trial) – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; SBP (systolic blood pressure) – skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; CI (confidence interval) – przedział ufności

Tabela 2. Podsumowanie wyników metaanaliz (n = 8) służących ocenie wpływu czosnku na gospodarkę lipidową

Autor	Rok	Badanie	Liczebność próby	Wyniki	Wpływ na lipidy
Gyawali i wsp. [33]	2021	Metaanaliza RCT	24 RCT (n = 1386, w tym chorzy obciążeni czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego)	W grupie stosującej czosnek: <ul style="list-style-type: none"> <li>TC: zmniejszenie o <b>12,45 mg/dl</b> (95% CI: -18,68 do -6,22 mg/dl; p &lt; 0,00001)</li> <li>cholesterol frakcji LDL: zmniejszenie o <b>10,37 mg/dl</b> (95% CI: -17,58 do -3,16 mg/dl; p = 0,005)</li> <li>TG: zmiana nieznamienna</li> <li>cholesterol frakcji HDL: zmiana nieznamienna</li> </ul>	
Mulawarman i wsp. [27]	2021	Metaanaliza RCT	12 RCT (n = 503 osoby, w tym chorzy z nadciśnieniem tętniczym)	W grupie leczonej czosnkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>TC: zmniejszenie o <b>17,17 mg/dl</b> (95% CI: -28,57 do -5,78 mg/dl; p &lt; 0,00001)</li> </ul>	
Shabani i wsp. [34]	2019	Metaanaliza badań klinicznych	33 badania kliniczne (n = 1273 chorzy na cukrzycę)	W grupie leczonej czosnkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>TC: zmniejszenie o <b>16,87 mg/dl</b> (95% CI: -21,01 do -12,73 mg/dl; p = 0,001)</li> <li>cholesterol frakcji HDL: zwiększenie o <b>3,19 mg/dl</b> (95% CI: 1,85-4,53 mg/dl; p = 0,001)</li> <li>cholesterol frakcji LDL: zmniejszenie o <b>9,65 mg/dl</b> (95% CI: -15,07 do -4,23 mg/dl; p = 0,001)</li> <li>TG: zmniejszenie o <b>12,44 mg/dl</b> (95% CI: -18,19 do -6,69 mg/dl; p = 0,001)</li> </ul>	
Sun i wsp. [35]	2018	Metaanaliza badań klinicznych	14 badań klinicznych (n = 1093 chorych z dyslipidemią)	W grupie leczonej czosnkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>TC: zmniejszenie stężenia (SMD = <b>-1,26</b>; 95% CI: -1,86 do -0,66; p &lt; 0,0001)</li> <li>cholesterol frakcji LDL: zmniejszenie stężenia (SMD = <b>-1,07</b>; 95% CI: -1,67 do -0,47; p &lt; 0,0001)</li> <li>cholesterol frakcji HDL: zwiększenie stężenia (SMD = <b>0,50</b>; 95% CI: 0,06-0,94; p &lt; 0,0001)</li> </ul>	
Sahebkar i wsp. [36]	2016	Metaanaliza RCT	6 RCT (n = 286, w tym chorzy z dyslipidemią)	TG: zmiana nieznamienna W grupie leczonej czosnkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>lipoproteina (a): zmiana nieznamienna</li> </ul>	
Kwak i wsp. [32]	2014	Metaanaliza RCT	22/17/18 RCT	W grupie leczonej czosnkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>TC: zmniejszenie o <b>15,83 mg/dl</b> (95% CI: -26,64 do -4,63 mg/dl; p = 0,005)</li> <li>cholesterol frakcji LDL: zmniejszenie o <b>9,11 mg/dl</b> (95% CI: -15,44 do -1,16 mg/dl; p = 0,024)</li> <li>cholesterol frakcji HDL: zmiana nieznamienna</li> </ul>	
Reid K. i wsp. [37]	2013	Metaanaliza RCT	39 RCT (n = 2298 osób, w tym chorzy z dyslipidemią)	TC: <ul style="list-style-type: none"> <li>osoby z TC ≤ 200 mg/dl: zmiana nieznamienna</li> <li>chorzy z TC &gt; 200 mg/dl: zmniejszenie o <b>17,32 mg/dl</b> (95% CI: -23,48 do -11,16 mg/dl; p &lt; 0,00001)*</li> </ul> Cholesterol frakcji LDL: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmniejszenie o <b>6,41 mg/dl</b> (95% CI: -11,77 do 1,05 mg/dl; p = 0,02)</li> </ul> Cholesterol frakcji HDL: <ul style="list-style-type: none"> <li>zwiększenie o <b>1,49 mg/dl</b> (95% CI: 0,19 do 2,79; p = 0,02)</li> </ul> TG: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana nieznamienna</li> </ul>	
Zeng T. i wsp. [38]	2012	Metaanaliza RCT	26 RCT	W grupie leczonej czosnkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>TC: zmniejszenie o <b>10,83 mg/dl</b> (95% CI: -17,40 do -4,25 mg/dl; p = 0,001)</li> <li>TG: zmniejszenie o <b>11,51 mg/dl</b> (95% CI: -17,71 do -5,31; p &lt; 0,001)</li> </ul> Efekt hipolipemizujący był wyraźniejszy w trakcie dłuższej interwencji. Czosnek w proszku i ekstrakt z dojrzałego czosnku silniej zmniejszały stężenie TC w surowicy, natomiast olej czosnkowy silniej zmniejszał stężenie TG w surowicy	

\*Pod warunkiem spożywania czosnku przez ≥ 2 miesiące; RCT (randomized controlled trial) – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; TC (total cholesterol) – cholesterol całkowity; CI (confidence interval) – przedział ufności; LDL (low-density lipoproteins) – lipoproteiny o niskiej gęstości; TG (triglycerides) – triglicerydy; HDL (high-density lipoproteins) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; SMD (standardized mean difference) – standaryzowana średnia różnica

(CETP, *cholesterol ester transfer protein*), białko *Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1)* czy mikrosomalne białko transportujące triacyloglicerol (MTP, *microsomal triglyceride transfer protein*) [20]. Czosnek korzystnie wpływa na cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) poprzez regulację transporterów ABC (*ATP-binding cassette transporters*) takich jak ABCG5, ABCG8 oraz ABCA1 zaangażowanych w transport lipidów [11].

Należy także wspomnieć, że wykazano istotny wpływ czosnku na skład mikrobioty jelit. Wiadomo, że zaburzenia tej mikrobioty mogą pełnić istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego, a interwencje służące ograniczeniu dysbiozy w tym obszarze jelit charakteryzują się efektem przeciwnadciśnieniowym [21, 22]. W metaanalizie Ried [23] oceniano wpływ czosnku na mikrobiotę jelit. Stwierdzono jej poprawę, o czym świadczyło większe bogactwo i różnorodność mikrobiologiczna, ze znacznym wzrostem liczby gatunków *Lactobacillus* i *Clostridia* obserwowanym po 3 miesiącach suplementacji czosnkiem [23]. Co więcej, związki biologicznie aktywne czosnku charakteryzują się działaniem przeciwdrobnoustrojowym przeciwko patogenom przyczyniającym się do rozwoju zapalenia przyzębia czy próchnicy, takim jak *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* i *Streptococcus mutans* [24, 25]. Zapalenie przyzębia, jak się wydaje, stanowi nieklasyczny czynnik ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego [26]. Być może, przeciwnadciśnieniowe właściwości czosnku obejmują także wpływ na utrzymanie prawidłowej mikrobioty jamy ustnej.

## Czosnek a ciśnienie tętnicze i gospodarka lipidowa – co mówią wyniki badań klinicznych?

W literaturze dostępnych jest wiele randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (RCT, *randomized controlled trial*), w których oceniano wpływ czosnku na ciśnienie tętnicze i gospodarkę lipidową. Wyniki tych badań zbiorczo podsumowano w wielu metaanalizach, których rezultaty przedstawiono w tabelach 1 [23, 27–32] i 2 [27, 33–38].

Najczęściej stosowanymi preparatami czosnku w badaniach klinicznych były czosnek w proszku, ekstrakt z dojrzałego czosnku, olej z czosnku, japoński czosnek w proszku zawierający żółtko jaja, a także surowy czosnek. Dawki poszczególnych preparatów były zróżnicowane, podobnie jak czas interwencji (średnio kilka tygodni) [23, 27–38]. W metaanalizie Ried [28] stwierdzono, że preparaty zawierające czosnek charakteryzowały się wysokim profilem bezpieczeństwa i były dobrze tolerowane.

Wykazano, że czosnek charakteryzował się właściwościami przeciwnadciśnieniowymi i hipolipemizującymi, które były szczególnie widoczne u chorych obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego [23, 27–38].

W niedawno opublikowanej metaanalizie autorstwa Schoeneck i Iggman [39] oceniono hipolipemizujący efekt działania czosnku. Stwierdzono, że wpływ czosnku na zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) w surowicy był mały do umiarkowanego (maksymalne zmniejszenie stężenia o ok. 15 mg/dl) [39].

W bardzo interesującym randomizowanym kontrolowanym i przeprowadzonym metoda podwójnie ślepej próby badaniu przeprowadzonym przez Włosinska i wsp. [40] oceniano wpływ suplementacji ekstraktu z dojrzałego czosnku (2400 mg/d. przez rok) na progresję zwężenia naczyń wieńcowych. Badaniem objęto 104 chorych, których poddano randomizacji do suplementacji ekstraktem z dojrzałego czosnku lub przyjmowania placebo. Wykazano istotny wpływ zastosowanej interwencji na zmniejszenie progresji kalcyfikacji naczyń wieńcowych ( $p = 0,040$ ). Co więcej, w badanej grupie stwierdzono znamienne zmniejszenie stężeń glukozy ( $p = 0,034$ ), interleukiny 6 ( $p = 0,049$ ) oraz skurczowego ciśnienia tętniczego ( $p = 0,027$ ) [40].

Podsumowując, czosnek charakteryzuje się działaniem przeciwnadciśnieniowym i hipolipemizującym, a także przeciwmiażdżycowym.

## Podsumowanie

W Polsce, w której 18 milionów osób cierpi na hipercholesterolemię, a 11 milionów ma nadciśnienie tętnicze, wydaje się, że uzupełnianie diety o składniki o działaniu hipotensyjnym, hipolipemizującym i potencjalnie przeciwmiażdżycowym byłoby bardzo korzystne. W tym kontekście, propagowanie czosnku jako częstego składnika diety należy uznać za działanie kardio- i wazoprotekcyjne. Hipolipemizujące właściwości czosnku zostały dostrzeżone w najnowszych wytycznych leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce. Wytyczne te wskazują, że czosnek (dawka 5–6 g/d.) może w stopniu małym do umiarkowanego zmniejszać stężenie cholesterolu frakcji LDL w surowicy (o 5–10% stężenia wyjściowego). Rekomendacja stosowania czosnku u chorych z zaburzeniami lipidowymi ma klasę IIa (należy rozważyć) i poziom dowodów A (dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz) [41, 42].

## Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Niklas A, Flotyńska A, Puch-Walczak A, et al. WOBASZ II investigators. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult Polish population - Multi-center National Population Health Examination Surveys - WOBASZ studies. Arch Med Sci. 2018; 14(5): 951–961, doi: 10.5114/aoms.2017.72423, indexed in Pubmed: 30154875.



2. Pająk A, Szafraniec K, Polak M, et al. WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126(9): 642–652, doi: 10.20452/pamw.3464, indexed in Pubmed: 27452484.
3. Niklas A, Marcinkowska J, Kozela M, et al. Blood pressure and cholesterol control in patients with hypertension and hypercholesterolemia: the results from the Polish multicenter national health survey WOBASZ II. *Pol Arch Intern Med.* 2019; 129(12): 864–873, doi: 10.20452/pamw.15013, indexed in Pubmed: 31596271.
4. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. Świadomość wybranych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji młodych osób. *Choroby Serca i Naczyń.* 2017; 14(4): 186–193.
5. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. Świadomość nadciśnienia tętniczego i innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji osób dorosłych. *Choroby Serca i Naczyń.* 2018; 15(1): 14–22.
6. Ndanuko RN, Tapsell LC, Charlton KE, et al. Dietary patterns and blood pressure in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr.* 2016; 7(1): 76–89, doi: 10.3945/an.115.009753, indexed in Pubmed: 26773016.
7. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2020; 369: m696, doi: 10.1136/bmj.m696, indexed in Pubmed: 32238384.
8. Schoeneck M, Iggman D. The effects of foods on LDL cholesterol levels: a systematic review of the accumulated evidence from systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31(5): 1325–1338, doi: 10.1016/j.numecd.2020.12.032, indexed in Pubmed: 33762150.
9. Bayan L, Koulivand PH, Gorji A. Garlic: a review of potential therapeutic effects. *Avicenna J Phytomed.* 2014; 4(1): 1–14, indexed in Pubmed: 25050296.
10. Shang Ao, Cao SY, Xu XY, et al. Bioactive compounds and biological functions of garlic (*Allium sativum* L.). *Foods.* 2019; 8(7): 246, doi: 10.3390/foods8070246, indexed in Pubmed: 31284512.
11. Ribeiro M, Alvarenga L, Cardozo LF, et al. From the distinctive smell to therapeutic effects: garlic for cardiovascular, hepatic, gut, diabetes and chronic kidney disease. *Clin Nutr.* 2021; 40(7): 4807–4819, doi: 10.1016/j.clnu.2021.03.005, indexed in Pubmed: 34147285.
12. Kopec A, Piatkowska E, Leszczynska T, et al. Healthy properties of garlic. *Curr Nutr Food Sci.* 2013; 9(1): 59–64, doi: 10.2174/157340113804810888.
13. Rybczyńska K, Gawel-Bęben K, Surma S, Gmiński J. Wpływ ekstraktów z różnych odmian czosnku na ekspresję metaloproteaz ADAM w ludzkich komórkach śródbłonna in vitro. In: Karkowska M, Gustaw W. ed. *Trendy w żywieniu człowieka.* Wydawnictwo Naukowe, Polskie Wydawnictwo Technologii Żywności, Kraków 2015: 279–287.
14. Matysiak M, Gawel-Bęben K, Rybczyńska K, et al. [Comparing selected biological properties of garlic (*Allium sativum* L.) from Poland and China] [Article in Polish]. *Zywnosc.Nauka.Technologia.Jakosc/Food.Science.Technology.Quality.* 2015; 21(99): 160–169, doi: 10.15193/zntj/2015/99/030.
15. Matysiak M, Rybczyńska K, Gawel-Bęben K, Surma S, Gmiński J. Antioxidant properties of garlic varieties. 5th International Young Scientists Conference „Human – Nutrition – Environment”. Abstract book. Rzeszów 2014: 207–208.
16. Gawel-Bęben K, Surma S, Antosiewicz B, Binduga U, Wołowicz S, Gmiński J. Oblicza różnych odmian czosnku. XII Ogólnopolska Konferencja naukowa „Nowoczesne trendy w kosmetologii i dietetyce”. Książka streszczeń. Poznań 2013: 30–31.
17. Borghi C, Cicero AFG. Nutraceuticals with a clinically detectable blood pressure-lowering effect: a review of available randomized clinical trials and their meta-analyses. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83(1): 163–171, doi: 10.1111/bcp.12902, indexed in Pubmed: 26852373.
18. Hosseini A, Hosseinzadeh H. A review on the effects of *Allium sativum* (garlic) in metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2015; 38(11): 1147–1157, doi: 10.1007/s40618-015-0313-8, indexed in Pubmed: 26036599.
19. Sobenin IA, Myasoedova VA, Iltchuk MI, et al. Therapeutic effects of garlic in cardiovascular atherosclerotic disease. *Chin J Nat Med.* 2019; 17(10): 721–728, doi: 10.1016/S1875-5364(19)30088-3, indexed in Pubmed: 31703752.
20. Lin MC, Wang EJ, Lee C, et al. Garlic inhibits microsomal triglyceride transfer protein gene expression in human liver and intestinal cell lines and in rat intestine. *J Nutr.* 2002; 132(6): 1165–1168, doi: 10.1093/jn/132.6.1165, indexed in Pubmed: 12042427.
21. Sun S, Lulla A, Sioda M, et al. Gut microbiota composition and blood pressure. *Hypertension.* 2019; 73(5): 998–1006, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109, indexed in Pubmed: 30905192.
22. Liu J, Zhang D, Guo Y, et al. The effect of *Lactobacillus* consumption on human blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2020; 54: 102547, doi: 10.1016/j.ctim.2020.102547, indexed in Pubmed: 33183665.
23. Ried K. Garlic lowers blood pressure in hypertensive subjects, improves arterial stiffness and gut microbiota: A review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2020; 19(2): 1472–1478, doi: 10.3892/etm.2019.8374, indexed in Pubmed: 32010325.
24. Hoglund KB, Barnett BK, Watson SA, et al. Activity of bioactive garlic compounds on the oral microbiome: a literature review. *Gen Dent.* 2020; 68(3): 27–33, indexed in Pubmed: 32348240.
25. Bakri IM, Douglas CWI. Inhibitory effect of garlic extract on oral bacteria. *Arch Oral Biol.* 2005; 50(7): 645–651, doi: 10.1016/j.archoralbio.2004.12.002, indexed in Pubmed: 15892950.
26. Surma S, Romańczyk M, Witalińska-Łabuzek J, et al. Periodontitis, blood pressure, and the risk and control of arterial hypertension: epidemiological, clinical, and pathophysiological aspects – review of the literature and clinical trials. *Curr Hypertens Rep.* 2021; 23(5): 27, doi: 10.1007/s11906-021-01140-x, indexed in Pubmed: 33961166.
27. Mulawarman R, Triftriana M, Felani M, et al. 13. Garlic effect on reduce blood pressure and cholesterol in patients with and without hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2021; 39(Suppl 2): e4, doi: 10.1097/01.hjh.0000752400.24367.fa.
28. Ried K. Garlic lowers blood pressure in hypertensive individuals, regulates serum cholesterol, and stimulates immunity: an updated meta-analysis and review. *J Nutr.* 2016; 146(2): 389S–396S, doi: 10.3945/jn.114.202192, indexed in Pubmed: 26764326.
29. Rohner A, Ried K, Sobenin IA, et al. A systematic review and metaanalysis on the effects of garlic preparations on blood pressure in individuals with hypertension. *Am J Hypertens.* 2015; 28(3): 414–423, doi: 10.1093/ajh/hpu165, indexed in Pubmed: 25239480.
30. Wang HP, Yang J, Qin LQ, et al. Effect of garlic on blood pressure: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015; 17(3): 223–231, doi: 10.1111/jch.12473, indexed in Pubmed: 25557383.

31. Xiong XJ, Wang PQ, Li SJ, et al. Garlic for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine*. 2015; 22(3): 352–361, doi: 10.1016/j.phymed.2014.12.013, indexed in Pubmed: 25837272.
32. Kwak JS, Kim JiY, Paek JuE, et al. Garlic powder intake and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Nutr Res Pract*. 2014; 8(6): 644–654, doi: 10.4162/nrp.2014.8.6.644, indexed in Pubmed: 25489404.
33. Gyawali D, Vohra R, Orme-Johnson D, et al. A systematic review and meta-analysis of ayurvedic herbal preparations for hypercholesterolemia. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57(6), doi: 10.3390/medicina57060546, indexed in Pubmed: 34071454.
34. Shabani E, Sayemiri K, Mohammadpour M. The effect of garlic on lipid profile and glucose parameters in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2019; 13(1): 28–42, doi: 10.1016/j.pcd.2018.07.007, indexed in Pubmed: 30049636.
35. Sun YE, Wang W, Qin J. Anti-hyperlipidemia of garlic by reducing the level of total cholesterol and low-density lipoprotein: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(18): e0255, doi: 10.1097/MD.00000000000010255, indexed in Pubmed: 29718835.
36. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, et al. Effect of garlic on plasma lipoprotein(a) concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Nutrition*. 2016; 32(1): 33–40, doi: 10.1016/j.nut.2015.06.009, indexed in Pubmed: 26522661.
37. Ried K, Toben C, Fakler P. Effect of garlic on serum lipids: an updated meta-analysis. *Nutr Rev*. 2013; 71(5): 282–299, doi: 10.1111/nure.12012, indexed in Pubmed: 23590705.
38. Zeng T, Guo FF, Zhang CL, et al. A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials for the effects of garlic on serum lipid profiles. *J Sci Food Agric*. 2012; 92(9): 1892–1902, doi: 10.1002/jsfa.5557, indexed in Pubmed: 22234974.
39. Schoeneck M, Iggman D. The effects of foods on LDL cholesterol levels: a systematic review of the accumulated evidence from systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021; 31(5): 1325–1338, doi: 10.1016/j.numecd.2020.12.032, indexed in Pubmed: 33762150.
40. Włosinska M, Nilsson AC, Hlebowicz J, et al. The effect of aged garlic extract on the atherosclerotic process – a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC Complement Med Ther*. 2020; 20(1): 132, doi: 10.1186/s12906-020-02932-5, indexed in Pubmed: 32349742.
41. Szymański FM, Mickiewicz A, Dzida G, et al. Leczenie dyslipidemii w Polsce – interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. IV Deklaracja Sopocka. Choroby Serca i Naczyń. 2021, doi: 10.5603/ChSiN.2021.0011.
42. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLA/CFPIP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on the diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland. *Arch Med Sci*. 2021; 17(6): in press.

# Relationship between atrial fibrillation and retinal artery occlusion: what we know now and how we can use it in clinical practice?

Joanna Roskal-Wałek<sup>1,2</sup> , Paweł Wałek<sup>1,3</sup>, Jacek Sidło<sup>2</sup>,  
Jan Biskup<sup>4</sup>, Jerzy Mackiewicz<sup>5</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>*Ophthalmology Clinic, Voivodeship Regional Hospital, Kielce, Poland*

<sup>3</sup>*1<sup>st</sup> Clinic of Cardiology and Electrotherapy, Swietokrzyskie Cardiology Center, Kielce, Poland*

<sup>4</sup>*Voivodeship Regional Hospital, Kielce, Poland*

<sup>5</sup>*Department of Vitreoretinal Surgery, Medical University of Lublin, Lublin, Poland*

## Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common heart rhythm disorder that constitutes the cause of ischemic stroke. Retinal artery occlusion (RAO), believed to be the equivalent of ischaemic stroke, is one of the causes of sudden vision loss that is related to an increased risk of cardiovascular events. The relationship between AF and ischaemic stroke is well known. Gaining knowledge about the relationship between AF and RAO seems essential. Is the presence of AF associated with the risk of RAO? What impact does RAO have on the prognosis of patients with AF? Should patients with RAO be examined for AF? What treatment should be introduced in RAO patients recently diagnosed with AF? Knowing the answers to these questions appears to be essential in daily clinical practice. A literature review on the relationship between RAO and AF is presented.

Key words: atrial fibrillation, retinal artery occlusion, ischemic stroke

Folia Cardiologica 2021; 16, 5: 311–317

## Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common supraventricular arrhythmia, that affects 1.0–1.5% of the general population. It is estimated that 400,000 people in Poland suffer from this disease [1]. It is the most common cardiac arrhythmia that causes ischaemic stroke [1, 2]. Approximately one-third of all strokes are caused by AF. These strokes are associated with a worse prognosis, higher mortality and higher disability rates than ischaemic strokes in patients with arrhythmia. In many cases, stroke is the first clinical manifestation of AF [2]. The risk of AF-related stroke

increases from 1.5% per year in the sixth decade of life to 24% per year in the ninth decade of life [3].

Retinal artery occlusion (RAO) is one of the causes of acute retinal ischemia. It is an emergency condition that requires urgent diagnostic evaluation and treatment [4]. Based on the vessel affected, one can divide RAO into central retinal artery occlusion (CRAO) and branch retinal artery occlusion (BRAO). Both CRAO and BRAO are equivalent to stroke [4, 5]. Despite the low incidence of RAO, CRAO (incidence rate = 1.64 per 100,000 person-years) and BRAO (incidence rate = 4.99 per 100,000 person-years) [6], the occurrence of this episode has very important clinical

Address for correspondence: Joanna Roskal-Wałek MD, PhD, Klinika Okulistyki, Wojewódzki Szpital Zespolony, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, Poland, phone +48 41 367 14 40, fax +48 41 367 15 10, e-mail: joanna.roskal.walek@wp.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.

**Table 1.** Components of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale

	Risk factors and definition	Points	Definition
C	Congestive HF, clinical HF, moderate or severe LV dysfunction or HCM	1	Recent decompensated HF, irrespective of LVEF (HFrEF or HFpEF), or presence of moderate or severe LV systolic function impairment (also asymptomatic) in cardiac imaging
H	Hypertension	1	Resting blood pressure > 140/90 mm Hg ≥ 2 measurements taken on different occasions or appropriate hypotensive treatment
A <sub>2</sub>	Age ≥ 75 years	2	
D	Diabetes	1	1) Random venous blood glucose ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/L) + symptoms of diabetes 2) Double measurement of fasting blood glucose ≥ 126 mg/dL (≥ 7 mmol/L) 3) OGTT ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L)
S <sub>2</sub>	History of stroke/TIA/ /thromboembolic event	2	History of stroke, TIA or peripheral embolism (including RAO*)
V	Vascular disease	1	History of myocardial infarction, atherosclerotic peripheral artery disease, atherosclerotic plaque in the aorta
A	Age 65–74	1	
Sc	Female	1	Increases the risk if ≥ 1 other risk factor is present
	Maximum score	9	

\*According to the definition adopted by American Heart Association (AHA) and American Stroke Association (ASA) [5]; 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; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; OGTT – oral glucose tolerance test; TIA – transient ischemic attack; RAO – retinal arterial occlusion

implications, also concerning AF [4, 7]. If RAO is equivalent to stroke, it is necessary to undertake strictly defined diagnostic and treatment actions, analogous to those implemented after an episode of acute cerebral ischaemia with prompt neuroimaging and cardiovascular control. It is currently recommended that, like stroke patients, patients with acute CRAO or BRAO should be referred for urgent diagnostic evaluation at the nearest stroke centre or a hospital emergency department at which it is possible to conduct such a diagnostic evaluation [4].

Most commonly, RAO is a consequence of an embolism originating from atherosclerotic plaques in the ipsilateral carotid artery, heart, or aortic arch [4, 8]. Recently, the role of cardiac arrhythmias in the aetiology of RAO has also been receiving increasing attention [9–16]. Results of previous studies concerning the relationship between RAO and AF indicate that there is a correlation between AF and RAO. RAO episodes were more frequently observed in the AF group, and RAO patients were more frequently diagnosed with AF compared with control groups [9–12]. A higher rate of rehospitalization of RAO patients compared with ischemic stroke patients due to cardiac arrhythmias including AF is also noteworthy, indicating the necessity to conduct a mandatory diagnostic evaluation in this group of patients for AF [16], especially given the fact that RAO patients are at a high risk of stroke in the period immediately following RAO [6, 16–20]. Available data indicate that

in the case of AF patients who developed RAO, the risk of thromboembolic complications is almost 40% higher than in AF patients in whom an episode of RAO did not occur [7]. In addition, patients who have already been diagnosed with AF who develop RAO may require initiation or modification of anticoagulant treatment, the selection of which is based on stratification of thromboembolic risk based on the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (Table 1) [1, 4, 7, 9]. As most cardiogenic strokes and their recurrences can be prevented by appropriate preventive treatment, an early diagnosis of stroke aetiology, including RAO, is important.

This research presents a review of literature, the aim of which is to analyse the relationship between AF and RAO.

### Atrial fibrillation as one of the causes of RAO

Embolism of cardiac origin is the second most common aetiology of RAO after carotid atherosclerosis [4, 8, 18–20]. The most common cardiac causes of RAO, include the presence of degenerative changes on the cusps of the aortic and mitral valve. Calcifications at the edges or the base of the cusps, valvular stenosis and regurgitation are reported most [8, 21]. Other causes of embolism of cardiac origin include the presence of aortic atherosclerotic plaques, bacterial vegetations, intracardiac thrombi and tumours, or the presence of a patent foramen ovale (PFO) [22–25].



Cardiac arrhythmias are also one of the causes of cardiac embolism. AF is one of the most common arrhythmias diagnosed in patients with RAO [7, 14–16, 20, 26–30].

In the available studies that addressed the aetiology of RAO, AF was considered separately or classified as an arrhythmia or a cardiovascular cause of RAO, where the percentage of AF itself was no longer considered, resulting in significant discrepancies in the presented results [20, 21, 26–30].

Schmidt et al. observed cardiac arrhythmia in 16% of patients, but there is no information on the percentage of AF [21]. In the study by Hong et al., AF and valvular heart disease were included together, and their combined prevalence in RAO patients was 6% [26]. Similarly, in the study by Kim et al. valvular heart disease or AF were included together, but the result was much higher, 17% of RAO patients were diagnosed with valvular heart disease or AF [20]. In the study by Callizo et al. [27], arrhythmia is mentioned, without determine its type. In this study, cardiac arrhythmias were observed in 20% of patients with CRAO. In a study by Lavin et al. [28], 10.6% of patients had a history of AF or were diagnosed with AF at the time of CRAO diagnosis. A much lower percentage of AF is reported in the study by Laczynski et al. [29], where AF was present in 1.8% of RAO patients. Rim et al. [30] in the RAO group, AF was diagnosed in 9% of cases. It is important that in this study AF occurred statistically significantly more often in the RAO group than in the group of patients who did not suffer from an episode of RAO (9% vs. 4.3%,  $p < 0.001$ ) [30].

When analysing the relationship between RAO and AF, it is worth noting that many cardiovascular risk factors found in RAO patients are also risk factors [8, 21, 27, 31]. Both AF and RAO mainly affect the elderly. It is well known that both the incidence and prevalence of AF increase rapidly with age, especially after the age of 65 [3, 32]. In most studies, the mean age of RAO patients exceeds 60 years [6, 8, 16–19, 26–30]. Among patients over 85 years of age, the percentage of patients with AF increases to as much as 17.8%. We are now observing an ageing population. It is estimated that the number of patients with AF will increase 2.5 times by 2050 [1]. Ageing and age-related underlying diseases cause myocardial remodelling that can lead to cardiac electrical abnormalities that increase the incidence or persistence of AF [32]. The elderly, including patients with RAO, more frequently suffer from conditions that predispose them to arrhythmias, such as hypertension, diabetes, ischemic heart disease, heart failure, and valvular defects. In the study by Callizo et al. [27], the proportion of cardiovascular risk factors that remained undiagnosed until the occurrence of an RAO episode was estimated at the level of 78%. Hypertension is the most observed risk factor for patients with RAO, patients with a history of stroke, and patients with AF [1, 6, 8, 21, 27, 33–35]. The prevalence

of hypertension makes it a much more common contributor to the development of AF than any other risk factor. The risk of developing AF is, respectively, 1.4 and 1.5 times higher in men and women with hypertension [33]. It is worth noting that AF also exacerbates biological ageing, particularly at the level of the brain, which stems from the fact that AF-related ischaemic incidents that impair functional capacity [32].

Although AF is observed in RAO patients, the question of whether AF can be an independent cause of RAO has raised some doubts [30, 35]. The main cause of embolism in patients with AF are thrombi released from the left atrial appendage [1]. In a study by Mead et al. [35], however, the authors indicate that thrombi that form in the atria may be too large to cause RAO, in contrast to smaller thrombi that form on an atherosclerotic plaque in the carotid artery. Due to high blood velocities at the site of carotid artery stenosis thrombi are displaced from the surface of the atherosclerotic plaque at an early stage of their formation, when they are small, whereas thrombi developing in environments where blood velocity is low, in the atria, may grow larger before they move into the aorta. Large thrombi passing through the internal carotid artery will most likely remain inside the stream and it is unlikely to enter the ophthalmic artery that branches off at a sharp angle. Smaller thrombi can drift in the periphery of the bloodstream and thus enter the ophthalmic artery more easily. Small embolic material may cause ocular symptoms; after entering the cerebral circulation, it may not produce any clinical symptoms at all [35].

In the case of RAO patients, recent studies using diffusion-weighted imaging magnetic resonance (DWI-MR), performed within 7 days after the occurrence of RAO, reveal a high percentage of acute ischemic lesions, most of which are not accompanied by clinical symptoms [18, 19]. Studies show that ischemic lesions observed in DWI-MR in RAO patients are associated with a greater likelihood of detecting the aetiology of RAO. In these studies, the most identified aetiology of RAO were carotid atherosclerosis, followed by cardioembolism [18, 19]. However, the high proportion of patients with undetermined aetiology of RAO is noteworthy [19, 20]. Cardiogenic embolism in the setting of asymptomatic arrhythmias or undiagnosed cardiac defects is thought to be responsible for most cryptogenic strokes. The likelihood of diagnosing paroxysmal AF in a patient with a stroke of unclear aetiology is greater when the imaging reveals multiple cerebral vascular lesions [odds ratio (OR) 1.7] or an ischaemic focus involving the cerebral cortex or cerebellum (OR 5.8) [36]. Lauda et al. hypothesise that the high proportion of patients with undetermined aetiology of monocular ischaemic visual loss, including RAO, in their study, is associated with undiagnosed AF [19].

In AF patients, similarly to patients with RAO, it is observed the presence of silent brain infarcts (SBI) [2, 18–20].

A synergistic effect of micro thrombosis and haemodynamic abnormalities is believed to be one of the mechanisms that may lead to SBI in AF patients. According to researchers, left atrial abnormalities and atherosclerotic plaques of the carotid arteries and aortic arch may play an important role in the development of SBI. In some studies, spontaneous contrast of blood on echocardiography was identified as a risk factor of thromboembolic events. Fibrinogen-mediated erythrocyte aggregation and microembolization by small thrombi forming in the fibrillating left atrial appendage are possible mechanisms of an increased risk of thromboembolic events [2]. It can be assumed that the same mechanisms in AF patients can lead not only to SBI but also to RAO. Wijman et al. [37] presented a description of two cases where recently diagnosed AF may have been responsible for the occurrence of an episode of RAO. The authors of the study speculate that the embolism was caused by the detachment of a thrombus fragment that originally moved from the atrium to the internal carotid artery. Based on a study involving a group of patients with retinal vascular occlusion without a history of an AF episode, Christiansen et al. [9] observed that AF was diagnosed statistically significantly more often in patients with a history of RAO than in patients without a history of RAO, which may suggest that the presence of arrhythmia was the cause of the RAO episode.

### Cardiological diagnostic evaluation of patients with RAO

Recent studies indicate that the incidence of AF in RAO patients may be underestimated [10, 12, 19]. According to the authors, it may stem from the fact that these patients are monitored for a period that is not sufficiently long. Most patients with RAO undergo diagnostic imaging of the carotid arteries and echocardiography, but the evaluation of cardiac rhythm in these patients is mostly limited to 12-lead resting electrocardiography [12]. Zarkala et al. [12] evaluated 400 patients with transient or permanent monocular ischaemic vision loss. ECGs were performed in 364 patients (91%), but only 211 (53%) underwent prolonged electrocardiographic monitoring. In the vast majority (97.3%) carotid artery imaging was performed. Thirty-six patients (9%) were diagnosed with AF, and 53 (14%) had ipsilateral carotid artery stenosis. The authors indicate that the results may be underestimated as only 53% of patients underwent prolonged electrocardiographic monitoring [12]. Christiansen et al. [7] also emphasise that patients with retinal vascular occlusion may require prolonged electrocardiographic monitoring to detect underlying (often asymptomatic) AF, as a "single" 12-lead electrocardiogram may not suffice [7].

It should be remembered that thromboembolic risk is similar in the case of paroxysmal and persistent AF; even

**Table 2.** Clinical risk assessment scale that measures the risk of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke [36]

Risk factor	Score
Age > 62	2
NIHSS $\geq$ 8 points	1
Left atrial enlargement	2
Exclusion of vascular pathology*	3
Score $\geq$ 5 points — sensitivity 89%, specificity 88% for paroxysmal AF	

\*Stenosis of  $\geq$  50% of intracerebral or intracranial arteries, arterial dissection, clinico-radiological signs of lacunar stroke; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale

brief episodes that last a few minutes are associated with a higher incidence of ischaemic events [1, 31]. Since paroxysmal AF is difficult to diagnose because episodes are often brief, oligosymptomatic or accompanied by nonspecific symptoms, continuous monitoring is preferred when conducting a diagnostic evaluation for paroxysmal/subclinical AF [31, 36]. In patients hospitalised due to ischaemic stroke, the detection rate of paroxysmal AF based on ECG alone is low — 2–4%. Therefore, ECG monitoring plays a very important role in the diagnostic evaluation: Holter monitoring during hospitalisation for 24 hours and repeated outpatient Holter monitoring for 7–14 days. The use of 30-day ECG monitoring in patients who suffered a cryptogenic stroke increases the chance of diagnosing AF by five times compared to standard 24-hour Holter ECG (16% vs. 3.2%) [36]. There are clinical scales that help identify cryptogenic stroke patients in whom the risk of paroxysmal AF is high (Table 2) [36].

As shown in the studies by Callizo et al. [10] and Lavin et al. [28], the longer the duration of the monitoring using Holter ECG, the greater the chance of identifying the arrhythmia that may be the cause of RAO. In the study by Callizo et al. [10], the use of 7-day Holter monitoring increased the proportion of patients with RAO and AF from 12 to 16%. In the study by Lavin et al. [28], the use of 30-day-long Holter ECG monitoring made it possible to detect AF in 8.8% of subjects.

In the study by Callizo et al. [10], there was no statistically significant difference in the incidence of AF between RAO patients and ischaemic stroke patients. In contrast to the results of this study, a study by Schorr et al. [16] revealed that AF was statistically significantly more often diagnosed in patients with ischaemic stroke than in RAO patients. Even though the incidence of AF was lower in RAO patients compared to patients with ischaemic stroke, patients with RAO were more than twice as often re-hospitalized for atrial arrhythmia/fibrillation, further emphasizing the need for prolonged monitoring of this patient group [16].

The percentage of diagnosed arrhythmias increases in patients in whom implantable loop recorders or event recorders were applied. The Crystal-AF (Study of Continuous

Cardiac Monitoring to Assess Atrial Fibrillation After Cryptogenic Stroke) study revealed that patients who suffered a cryptogenic stroke, in whom AF was not diagnosed based on the routine diagnostic evaluation, the implantable recorder made it possible to diagnose paroxysmal AF within 6 months in 8.9% of patients, and within 12 months in 12.4% of patients, compared to 1.4% and 2.0%, respectively, in the control group that received the routine, 24-hour Holter monitoring [38].

In a study by Mac Grory et al. [15], implantable event recorders applied in patients after CRAO also revealed a high percentage of AF patients. Within 3 months, AF was diagnosed in 7.7% of patients and after 36 months – in 33.3% of patients.

Watson et al. [13] used implantable event recorders to evaluate the risk of subclinical AF in patients with CRAO, compared to patients with cryptogenic stroke. The study revealed that the incidence of subclinical AF in CRAO patients was similar to that observed in the cryptogenic stroke group. Predictors of AF included older age, a higher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, longer PR interval in the first ECG, and presence of calcifications on the mitral valve annulus visualized by transthoracic echocardiography [13].

In the diagnostic evaluation of cardiac causes of embolism, both transthoracic and, in selected cases, transoesophageal echocardiography is indispensable. Transoesophageal echocardiography makes it possible to conduct a better examination of the valves, intracardiac leaks, including PFO, and the presence of thrombi [39].

When assessing thromboembolic risk in echocardiography, attention should be paid to left ventricular systolic dysfunction, atherosclerotic changes in the aorta, left atrial enlargement, the presence of thrombi and spontaneous contrast in the left atrium, as well as decreased left atrial appendage emptying velocity (Table 3) [36].

**Table 3.** Echocardiographic predictors of a high risk of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation [36]

Risk factors	Study
Left ventricular systolic dysfunction (LVEF < 35%)	TTE
Atherosclerotic lesions in the ascending aorta	TEE
Presence of a thrombus in the left atrial appendage	TEE
Presence of spontaneous contrast in the left atrial appendage	TEE
Signs of left atrial appendage dysfunction (decreased flow velocity $\leq$ 20 cm/s and/or impaired systolic function of the left atrial appendage)	TEE or TTE
Left atrial enlargement	TTE

LVEF – left ventricular ejection fraction; TTE – transthoracic echocardiography; TEE – transoesophageal echocardiography

Echocardiography should also look for features of atrial cardiomyopathy, during which the left atrium undergoes unfavourable remodelling, with enlargement, fibrosis, and malfunction, which may be the cause of thrombus formation in the left atrium, regardless of the presence of AF itself [40].

As a result of improved diagnostic tools and advances in diagnosing AF, the number of strokes and RAO without an identifiable cause decreases, which enables early implementation of secondary prevention aimed at reducing the risk of subsequent thromboembolic incidents.

### Risk of stroke in a patient with RAO and AF

RAO patients have a statistically significantly higher risk of stroke than patients who did not suffer an episode thereof. Studies show that the risk is the highest during the month following the occurrence of RAO, especially in the first week [4, 6, 17, 18, 30].

The risk of stroke was also higher in patients with both AF and RAO than in patients with AF who did not suffer an episode of RAO. Christiansen et al. conducted a retrospective evaluation of patients from the AF registry from the years 1997–2008. This registry included 87,202 patients with nonvalvular AF, 224 (0.26%) of whom were diagnosed with RAO. In patients with AF who were diagnosed with RAO, the risk of thromboembolic events – i.e., ischaemic stroke, transient cerebral ischaemia, or peripheral embolism – was approximately 40% greater than in those without RAO [7]. The impact of RAO on an increased risk of stroke in patients with AF is of particular importance due to the stratification of the risk of thromboembolic episodes, which constitutes the basis for decisions concerning the anticoagulation treatment in AF patients. According to guidelines, the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, based on a point system (Table 1), is recommended for the stratification of the thromboembolic risk [1, 31]. The risk, estimated following the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, can reach a maximum of 9 points. The risk of thromboembolic complications secondary to AF is high when a man scores 2 or more on the scale and a woman scores 3 or more [1, 31].

Christiansen et al. suggested that RAO episodes should be included in the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, as a component of vascular disease [7]. Currently, RAO is viewed as an equivalent of stroke [4, 5], and in this view, a patient who suffered an episode of RAO should receive 2 points, which means that he or she is at a high risk of thromboembolic complications, implying the need for appropriate anticoagulant treatment in patients with AF. Effective treatment with oral anticoagulants can reduce the incidence of strokes in AF by up to 80% [2].

## Summary

The relationship between the occurrence of RAO and the risk of stroke, especially in the period immediately after RAO, obliges ophthalmologists to extend diagnostic evaluation, including the diagnostic evaluation for the presence of AF. Cardiologists evaluating AF patients in respect of thromboembolic risk stratification should remember to consider a possible episode of RAO that the patient may have undergone in the past. According to the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, RAO that is equivalent of stroke should receive 2 points during the stratification of the risk of subsequent thromboembolic episodes.

## Conflict of interest

The authors report no conflicts of interest.

## References

1. Wożakowska-Kapłon B, Gorczyca-Michta I, Filipiak K, et al. Prewencja powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków – propozycja algorytmu dla lekarzy rodzinnych. *Forum Med Rodz.* 2013; 7(1): 1–15.
2. Hahne K, Mönnig G, Samol A. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges. *Vasc Health Risk Manag.* 2016; 12: 65–74, doi: 10.2147/VHRM.S81807, indexed in Pubmed: 27022272.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991; 22(8): 983–988, doi: 10.1161/01.str.22.8.983, indexed in Pubmed: 1866765.
4. Biousse V, Nahab F, Newman NJ. Management of acute retinal ischemia: follow the guidelines! *Ophthalmology.* 2018; 125(10): 1597–1607, doi: 10.1016/j.ophtha.2018.03.054, indexed in Pubmed: 29716787.
5. Sacco RL, Kasner S, Broderick J, et al. An updated definition of stroke for the 21st century. *Stroke.* 2013; 44(7): 2064–2089, doi: 10.1161/str.0b013e318296aeca.
6. Chang YS, Jan RL, Weng SF, et al. Retinal artery occlusion and the 3-year risk of stroke in Taiwan: a nationwide population-based study. *Am J Ophthalmol.* 2012; 154(4): 645–652.e1, doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.046, indexed in Pubmed: 22809785.
7. Christiansen CB, Torp-Pedersen C, Olesen JB, et al. Retinal vein and artery occlusions: a risk factor for stroke in atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(8): 1485–1492, doi: 10.1111/jth.12297, indexed in Pubmed: 23663383.
8. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Retinal artery occlusion: associated systemic and ophthalmic abnormalities. *Ophthalmology.* 2009; 116(10): 1928–1936, doi: 10.1016/j.ophtha.2009.03.006, indexed in Pubmed: 19577305.
9. Christiansen CB, Torp-Pedersen C, Olesen JB, et al. Risk of incident atrial fibrillation in patients presenting with retinal artery or vein occlusion: a nationwide cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18(1): 91, doi: 10.1186/s12872-018-0825-1, indexed in Pubmed: 29743025.
10. Callizo J, Feltgen N, Ammermann A, et al. Atrial fibrillation in retinal vascular occlusion disease and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *PLoS One.* 2017; 12(8): e0181766, doi: 10.1371/journal.pone.0181766, indexed in Pubmed: 28771491.
11. Yen JC, Lin HL, Hsu CA, et al. Atrial fibrillation and coronary artery disease as risk factors of retinal artery occlusion: a nationwide population-based study. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 374616, doi: 10.1155/2015/374616, indexed in Pubmed: 26558268.
12. Zarkali A, Cheng SF, Dados A, et al. Atrial fibrillation: an underestimated cause of ischemic monocular visual loss? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019; 28(6): 1495–1499, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.017, indexed in Pubmed: 30935808.
13. Watson RA, Wellings J, Hingorani R, et al. Atrial fibrillation post central retinal artery occlusion: role of implantable loop recorders. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020; 43(9): 992–999, doi: 10.1111/pace.13990, indexed in Pubmed: 32567072.
14. Meyer-Zurn CS, Haertig F, Weyland C, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with central retinal artery occlusion by insertable loop recorders. *Eur Heart J.* 2017; 38(Suppl\_1): 885, doi: 10.1093/eurheartj/ehx504.p4314.
15. Mac Grory B, Ziegler P, Landman S, et al. Detection of atrial fibrillation by implantable cardiac monitoring after acute central retinal artery occlusion. *Stroke.* 2020; 1(Suppl\_1): A23.
16. Schorr EM, Rossi KC, Stein LK, et al. Characteristics and outcomes of retinal artery occlusion: nationally representative data. *Stroke.* 2020; 51(3): 800–807, doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027034, indexed in Pubmed: 31951154.
17. Park SJ, Choi NK, Yang BoR, et al. Risk and risk periods for stroke and acute myocardial infarction in patients with central retinal artery occlusion. *Ophthalmology.* 2015; 122(11): 2336–2343.e2, doi: 10.1016/j.ophtha.2015.07.018, indexed in Pubmed: 26298716.
18. Lee J, Kim SW, Lee SC, et al. Co-occurrence of acute retinal artery occlusion and acute ischemic stroke: diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Am J Ophthalmol.* 2014; 157(6): 1231–1238, doi: 10.1016/j.ajo.2014.01.033, indexed in Pubmed: 24503410.
19. Lauda F, Neugebauer H, Reiber L, et al. Acute silent brain infarction in monocular visual loss of ischemic origin. *Cerebrovasc Dis.* 2015; 40(3-4): 151–156, doi: 10.1159/000437274, indexed in Pubmed: 26278894.
20. Kim YD, Kim JY, Park YJ, et al. Cerebral magnetic resonance imaging of coincidental infarction and small vessel disease in retinal artery occlusion. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 864, doi: 10.1038/s41598-020-80014-9, indexed in Pubmed: 33441709.
21. Schmidt D, Hetzel A, Geibel-Zehender A, et al. Systemic diseases in non-inflammatory branch and central retinal artery occlusion – an overview of 416 patients. *Eur J Med Res.* 2007; 12(12): 595–603, indexed in Pubmed: 18024271.
22. Mouradian M, Wijman CAC, Tomasian D, et al. Echocardiographic findings of patients with retinal ischemia or embolism. *J Neuroimaging.* 2002; 12(3): 219–223, indexed in Pubmed: 12116739.
23. Leisser C, Kaufmann TA, Feltgen N, et al. Distribution of internal carotid artery plaque locations among patients with central retinal artery occlusion in the Eagle study population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 253(8): 1227–1230, doi: 10.1007/s00417-014-2804-2, indexed in Pubmed: 25500982.
24. Schmidt D, Hetzel A, Geibel-Zehender A. Retinal arterial occlusion due to embolism of suspected cardiac tumors – report on two patients and review of the topic. *Eur J Med Res.* 2005; 10(7): 296–304, indexed in Pubmed: 16055401.
25. Shoeibi N, Poorzand H, Abrishami M. Branch retinal artery occlusion in a patient with patent foramen ovale. *J Ophthalmic Vis Res.* 2013; 8(1): 58–61, indexed in Pubmed: 23825714.



26. Hong JH, Sohn SI, Kwak J, et al. Retinal artery occlusion and associated recurrent vascular risk with underlying etiologies. *PLoS One*. 2017; 12(6): e0177663, doi: 10.1371/journal.pone.0177663, indexed in Pubmed: 28570629.
27. Callizo J, Feltgen N, Pantenburg S, et al. European Assessment Group for Lysis in the Eye. Cardiovascular risk factors in central retinal artery occlusion: results of a prospective and standardized medical examination. *Ophthalmology*. 2015; 122(9): 1881–1888, doi: 10.1016/j.ophtha.2015.05.044, indexed in Pubmed: 26231133.
28. Lavin P, Patrylo M, Hollar M, et al. Current treatment of central retinal artery occlusion: a national survey. *J Neurol*. 2018; 265(2): 330–335, doi: 10.1007/s00415-017-8702-x, indexed in Pubmed: 29236169.
29. Laczynski DJ, Gallop J, Lyden SP, et al. Retinal artery occlusion does not portend an increased risk of stroke. *J Vasc Surg*. 2020; 72(1): 198–203, doi: 10.1016/j.jvs.2019.08.279, indexed in Pubmed: 31843299.
30. Rim TH, Han J, Choi YS, et al. Retinal artery occlusion and the risk of stroke development: twelve-year nationwide cohort study. *Stroke*. 2016; 47(2): 376–382, doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010828, indexed in Pubmed: 26742801.
31. 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): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373–498, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612, indexed in Pubmed: 32860505.
32. Ravassa S, Ballesteros G, Díez J. Aging and atrial fibrillation: a matter of fibrosis. *Aging (Albany NY)*. 2019; 11(22): 9965–9966, doi: 10.18632/aging.102501, indexed in Pubmed: 31754085.
33. Kjeldsen SE, Tonje TA, Schmieder RE. Nadciśnienie tętnicze i migotanie przedsionków – profilaktyka. *Choroby Serca i Naczyń*. 2009; 6(3): 109–113.
34. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 2010; 376(9735): 112–123, doi: 10.1016/s0140-6736(10)60834-3.
35. Mead GE, Lewis S, Wardlaw J, et al. Comparison of risk factors in patients with transient and prolonged eye and brain ischemic syndromes. *Stroke*. 2002; 33(10): 2383–2390, doi: 10.1161/01.str.0000029827.93497.97.
36. Staszewski J, Pruszczyk P. Diagnostyka udaru kardiogenego. *Neurologia po Dyplomie 05/2015*. <https://www.podyplomie.pl/neurologia/19037,diagnostyka-udaru-kardiogenego> (October 19, 2021).
37. Wijman CA, Babikian VL, Kappelle J. Retinal ischemia in atrial fibrillation: do not overlook the carotid artery. <https://dspace.library.uu.nl/bitstream/1874/21529/7/full.pdf> (October 19, 2021).
38. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014; 370(26): 2478–2486, doi: 10.1056/NEJMoa1313600, indexed in Pubmed: 24963567.
39. Roskal-Wałek J, Wałek P, Sielski J, et al. Zator tętnicy siatkówki objawem chorób sercowo-naczyniowych. *Okulistyka*. 2016; 2: 22–26.
40. Kamel H, Okin PM, Longstreth WT, et al. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2015; 11(3): 323–331, doi: 10.2217/fca.15.22, indexed in Pubmed: 26021638.

# Związek między migotaniem przedsionków a niedrożnością naczyń tętniczych siatkówki – co wiadomo teraz i jak można tę wiedzę zastosować w praktyce klinicznej?

Joanna Roskal-Wątek<sup>1, 2</sup> , Paweł Wątek<sup>1, 3</sup>, Jacek Sidło<sup>2</sup>,  
Jan Biskup<sup>4</sup>, Jerzy Mackiewicz<sup>5</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1, 3</sup>

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

<sup>2</sup>Klinika Okulistyki Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach

<sup>3</sup>Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

<sup>4</sup>Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

<sup>5</sup>Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciąła Szklatego Katedry Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Roskal-Wątek J et al. Relationship between atrial fibrillation and retinal artery occlusion: what we know now and how we can use it in clinical practice? *Folia Cardiol.* 2021; 16(5): 311–317. DOI: 10.5603/FC.2021.0046.

Należy cytować wersję pierwotną

## Streszczenie

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) to najczęściej spotykane zaburzenie rytmu serca będące przyczyną udaru niedokrwiennego mózgu. Niedrożność naczyń tętniczych siatkówki (RAO, *retinal artery occlusion*), uznana za ekwiwalent udaru niedokrwiennego mózgu, to jedna z przyczyn nagłej utraty wzroku, która wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Związek między AF i udarem niedokrwiennym mózgu jest dobrze poznany. Niezbędnym wydaje się poznanie zależności między AF i RAO. Czy obecność AF wiąże się z ryzykiem wystąpienia RAO? Jaki wpływ na rokowanie u pacjenta z AF ma wystąpienie incydentu RAO? Czy pacjentów z RAO należy diagnozować w kierunku AF? Jakie leczenie należy włączyć u pacjenta z RAO i nowo rozpoznanym AF? Znajomość odpowiedzi na powyższe pytania wydaje się niezbędna w codziennej praktyce klinicznej. Przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczący związku między RAO i AF.

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, niedrożność naczyń tętniczych siatkówki, udar niedokrwienny mózgu

Folia Cardiologica 2021; 16, 5: 318–324

## Wstęp

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) jest najczęściej występującą arytmia nadkomorową, dotyczy 1,0–1,5% całej populacji. Szacuje się, że w Polsce na AF choruje 400 tys. osób [1]. To najczęściej spotykane zaburzenie rytmu serca będące przyczyną udaru niedokrwiennego mózgu [1, 2]. Około 1/3 wszystkich udarów jest spowodowana przez AF; udary te wiążą się z gorszym rokowaniem, większą śmiertelnością i wyższym odsetkiem niepełnosprawności

niż udary niedokrwiennie u pacjentów bez tej arytmii. Często to udar mózgu bywa pierwszą kliniczną manifestacją AF [2]. Ryzyko udaru związanego z AF wzrasta z 1,5% rocznie w 6. dekadzie życia do 24% rocznie w 9. dekadzie życia [3].

Niedrożność naczyń tętniczych siatkówki (RAO-*retinal artery occlusion*) jest jedną z przyczyn ostrego niedokrwienia siatkówki. Jest to stan nagły, który wymaga podjęcia pilnej diagnostyki i leczenia [4]. W zależności od naczynia dotkniętego niedrożnością RAO można podzielić na niedrożność tętnicy środkowej siatkówki (CRAO, *central retinal*

artery occlusion) i niedrożność gałęzi tętnicy środkowej siatkówki (BRAO-branch retinal artery occlusion). Zarówno CRAO, jak i BRAO uznano za ekwiwalent udaru mózgu [4, 5]. Mimo niskiej częstości występowania RAO, CRAO (częstość występowania = 1,64 na 100 tys. osobolat) i BRAO (częstość występowania = 4,99 na 100 tys. osobolat) [6] wystąpienie tego epizodu ma bardzo istotne implikacje kliniczne także w odniesieniu do AF [4, 7]. Ujęcie RAO jako ekwiwalentu udaru mózgu niesie za sobą konieczność podjęcia ściśle określonych działań diagnostyczno-terapeutycznych analogicznych do tych, jakim poddaje się pacjentów po epizodzie ostrego niedokrwienia mózgu z szybką kontrolą neuroobrazową i sercowo-naczyniową. Aktualnie zaleca się, aby pacjentów z ostrym CRAO lub BRAO – tak jak pacjentów z udarem mózgu – kierować na pilną diagnostykę do najbliższego ośrodka leczenia udarów lub szpitalny oddział ratunkowy z dostępem do takiej diagnostyki [4].

Najczęściej RAO jest następstwem zatoru pochodzącego z blaszek miażdżycowych ipsilateralnej tętnicy szyjnej, serca lub łuku aorty [4, 8]. W ostatnim czasie coraz więcej uwagi zwraca się także na udział zaburzeń rytmu serca w etiologii RAO [9–16]. Wyniki dotychczasowych badań dotyczące związku RAO z AF wskazują na korelację między AF a RAO. W grupie pacjentów z AF częściej stwierdzano epizody RAO, z kolei w grupie pacjentów z RAO częściej diagnozowano AF niż w grupach kontrolnych [9–12]. Uwagę zwraca też wyższy odsetek rehospitalizacji pacjentów

z RAO w porównaniu z pacjentami po udarze niedokrwionym mózgu wynikający z zaburzeń rytmu serca, w tym AF, co wskazuje na konieczność obligatoryjnej diagnostyki tej grupy pacjentów w kierunku AF [16], szczególnie biorąc pod uwagę fakt, że pacjentów z RAO charakteryzuje wysokie ryzyko udaru w okresie bezpośrednio po epizodzie RAO [6, 16–20]. Dostępne dane wskazują, że w przypadku pacjentów z AF, u których wystąpiła RAO, ryzyko wystąpienia powikłania zakrzepowo-zatorowego jest wyższe niemal o 40% niż u pacjentów z AF bez epizodu RAO [7]. Ponadto pacjenci z już rozpoznany AF, u których wystąpi epizod RAO, mogą wymagać wdrożenia lub zmiany leczenia przeciwkrzepliwego, przy czym podstawą wyboru jest stratyfikacja ryzyka zakrzepowo-zatorowego na podstawie skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (tab. 1) [1, 4, 7, 9]. Większości przypadków udarów kardiogennych i ich incydentów nawrotowych można zapobiec poprzez właściwe leczenie profilaktyczne, dlatego tak ważne jest wczesne rozpoznanie etiologii udaru w tym RAO.

Przedstawiono przegląd piśmiennictwa, którego celem jest analiza związku między AF i RAO.

## Migotanie przedsionków jako jedna z przyczyn RAO

Zatorowość pochodzenia sercowego to druga po miażdżycy tętnic szyjnych najczęściej stwierdzana etiologia RAO

Tabela 1. Składowe skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

	Czynniki ryzyka i definicja	Punkty	Definicja
C	Zastoinowa HF, kliniczna HF, umiarkowana lub ciężka dysfunkcja LV lub HCM	1	Niedawna zdekompensowana HF niezależnie od LVEF (HFrEF lub HFpEF) lub obecność (także bezobjawowego) umiarkowanego lub ciężkiego upośledzenia funkcji skurczowej LV w obrazowaniu serca
H	Nadciśnienie tętnicze	1	Ciśnienie tętnicze w spoczynku > 140/90 mmHg ≥ 2 pomiarach wykonanych przy różnych okazjach lub stosowne leczenie hipotensyjne
A <sub>2</sub>	Wiek ≥ 75 lat	2	
D	Cukrzyca	1	1) Glikemia przygodna we krwi żyłnej ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) + objawy cukrzycy 2) Wartość glikemii na czczo w 2-krotnym pomiarze ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) 3) OGTT ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)
S <sub>2</sub>	Przebyty udar/TIA/incydent zakrzepowo-zatorowy	2	Przebyty udar, TIA lub zatorowość obwodowa w wywiadzie (w tym RAO*)
V	Choroba naczyniowa	1	Przebyty zawał serca, miażdżycowa choroba tętnic obwodowych, blaszka miażdżycowa w aorcie
A	Wiek 65–74 lat	1	
Sc	Płeć żeńska	1	Zwiększa ryzyko w przypadku obecności ≥ 1 innego czynnika ryzyka
	Maksymalna punktacja	9	

\*Zgodnie z definicją udaru przyjętą przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (AHA, American Heart Association) i Amerykańskie Towarzystwo Udarowe (ASA, American Stroke Association) [5]: HF (heart failure) – niewydolność serca; LV (left ventricle) – lewa komora serca; 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 tolerancji glukozy; RAO (retinal artery occlusion) – zator tętnicy siatkówki; TIA (transient ischemic attack) – przemijający incydent niedokrwienności mózgu

[4, 8, 18–20]. Spośród przyczyn kardiologicznych RAO najczęściej wymienia się obecność zmian zwyrodnieniowych na płatkach zastawek aortalnej i mitralnej. Najczęściej są opisywane zwapnienia na brzegach płatków lub w ich podstawy oraz zwężenie i niedomykalność zastawek [8, 21]. Wśród innych źródeł zatorów pochodzenia sercowego wymienia się obecność blaszek miażdżycowych aorty, zmiany o charakterze bakteryjnych wegetacji, skrzepliny i guzy wewnątrzsercowe czy obecność przetrwałego otworu owalnego (PFO, *patent foramen ovale*) [22–25].

Zaburzenia rytmu serca także są wymieniane jako jedna z przyczyn zatorów pochodzenia sercowego. Do najczęściej stwierdzanych arytmii u pacjentów z RAO należy AF [7, 14–16, 20, 26–30].

W dostępnych badaniach, w których odnoszono się do etiologii RAO, AF uwzględniano osobno lub kwalifikowano do grupy arytmii bądź do grupy kardiologicznych przyczyn RAO, w której nie uwzględniano już procentowego udziału samego AF, co skutkuje znacznymi rozbieżnościami w prezentowanych wynikach [20, 21, 26–30].

W badaniu Schmidt i wsp. [21] zaburzenia rytmu serca stwierdzono u 16% badanych, nie ma jednak informacji, jaki odsetek stanowiło AF. W badaniu Hong i wsp. [26] występowanie AF lub choroby zastawkowej serca ujęto razem; ich sumaryczna częstość u pacjentów z RAO wynosiła 6%. Podobnie w badaniu Kim i wsp. [20] choroba zastawkowa lub AF zostały ujęte razem, jednak wynik był znacznie wyższy, u 17% RAO stwierdzono chorobę zastawkową lub AF. W badaniu Callizo i wsp. [27] wymienia się arytmie, bez określenia jej rodzaju. Zaburzenia rytmu serca w badaniu tym stwierdzono u 20% pacjentów z CRAO. W badaniu Lavin i wsp. [28], AF w wywiadzie lub zdiagnozowane w chwili rozpoznania CRAO dotyczyło 10,6% pacjentów. Znacznie niższy odsetek AF w swoim badaniu podaje Laczynski i wsp., AF dotyczyło 1,8% pacjentów z RAO [29]. W badaniu Rim i wsp. AF w grupie RAO stwierdzono w 9% przypadków, co istotne w badaniu tym AF występowało istotnie statystycznie częściej w grupie RAO niż w grupie pacjentów bez epizodu RAO (9% vs. 4,3%;  $p < 0,001$ ) [30].

Analizując zależności między RAO a AF warto zwrócić uwagę, że wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, które stwierdza się u pacjentów z RAO to też czynniki ryzyka wystąpienia AF [8, 21, 27, 31]. Zarówno AF, jak i RAO dotyczą głównie osób w starszym wieku. Powszechnie wiadomo, że zarówno częstość, jak i zapadalność na AF gwałtownie wzrastają wraz z wiekiem, szczególnie po 65. roku życia [3, 32]. W większości badań średnia wieku pacjentów z RAO przekracza 60 rok życia [6, 8, 16–19, 26–30]. Wśród chorych powyżej 85. roku życia odsetek chorych z AF wzrasta nawet do 17,8%. Obecnie obserwujemy proces starzenia się populacji. Szacuje się, że do 2050 roku liczba chorych z AF wzrośnie 2,5-krotnie [1]. Starzenie się i związane z wiekiem choroby podstawowe powodują przebudowę mięśnia sercowego, która może prowadzić do zaburzeń elektrycznych

serca, które zwiększają występowanie lub utrzymywanie się AF [32]. Osoby w podeszłym wieku, w tym i pacjenci z RAO, częściej obciążone są schorzeniami predysponującymi do wystąpienia arytmii takimi jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca oraz wady zastawkowe. W badaniu Callizo i wsp. [27] odsetek niezdiagnozowanych do momentu wystąpienia epizodu RAO czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oszacowano na 78%. Najczęściej stwierdzanym czynnikiem ryzyka w przypadku zarówno pacjentów z RAO, pacjentów z przebyłym udarem, jak i pacjentów z AF jest nadciśnienie tętnicze [1, 6, 8, 21, 27, 33–35]. Powszechne występowanie nadciśnienia tętniczego sprawia, że znacznie częściej niż jakikolwiek inny czynnik ryzyka przyczynia się ono do rozwoju AF. Obecność nadciśnienia tętniczego powoduje, że ryzyko rozwinięcia AF u mężczyzn i kobiet wzrasta odpowiednio 1,4- i 1,5-krotnie [33]. Warto zwrócić uwagę na fakt, że AF pogarsza też proces starzenia biologicznego, szczególnie na poziomie mózgu, co jest związane z towarzyszącymi AF incydentami niedokrwiennymi, które upośledzają wydolność funkcjonalną [32].

Choć AF stwierdza się u pacjentów z RAO to teza, że AF może być niezależną przyczyną RAO, budziła pewne wątpliwości [30, 35]. Głównym źródłem zatorów u chorych z AF są skrzepliny uwalniane z uszka lewego przedsionka [1]. W badaniu Mead i wsp. [35] autorzy wskazują, że wielkość skrzepliny powstającej w przedsionkach może być jednak za duża, by spowodować RAO, w przeciwieństwie do mniejszych skrzeplin powstających na blaszce miażdżycowej tętnicy szyjnej. Wysokie prędkości krwi w miejscu zwężenia tętnicy szyjnej powodują przesunięcie skrzepliny z powierzchni blaszki miażdżycowej na wczesnym etapie jej powstawania, gdy jej rozmiary są niewielkie, natomiast skrzepliny rozwijające się w środowisku o małej prędkości, w przedsionkach, mogą osiągać większe rozmiary, zanim zostaną przemieszczone do aorty. Duża skrzeplina, przechodząc przez tętnicę szyjną wewnętrzną, najpewniej pozostanie w środku strumienia i jest mało prawdopodobne, aby dostała się do odchodzącej pod ostrym kątem tętnicy ocznej. Mniejsze skrzepliny mogą dryfować w obrzeżach strumienia krwi i dzięki temu łatwiej się znaleźć w tętnicy ocznej. Materiał zatorowy o małej wielkości może wywołać objawy ze strony narządu wzroku, trafiając do krążenia mózgowego, może nie powodować żadnych objawów klinicznych [35].

W przypadku pacjentów z RAO najnowsze badania z wykorzystaniem obrazowania rezonansu magnetycznego zależnego od dyfuzji (DW-MRI, *diffusion-weighted magnetic resonance imaging*) wykonanym w ciągu 7 dni od RAO ujawniają wysoki odsetek ostrych zmian niedokrwiennych, z których większości nie towarzyszą objawy kliniczne [18, 19]. W Badacze dowodzą, że stwierdzenie obecności zmian niedokrwiennych w DW-MRI u pacjentów z RAO wiąże się z większym prawdopodobieństwem wykrycia etiologii RAO.

W badaniach tych najczęściej identyfikowaną etiologią RAO były miażdżycza tętnic szyjnych, a następnie zatorowość sercowo-pochodna [18, 19]. Uwagę zwraca jednak wysoki odsetek pacjentów z nieokreśloną etiologią RAO [19, 20]. Przypuszcza się, że za większość udarów kryptogennych odpowiada prawdopodobnie zatorowość kardiogenna w przebiegu asymptomatycznych arytmii lub nierozpoznanych wad serca. Prawdopodobieństwo rozpoznania napadowego AF u chorego z udarem o niejasnej etiologii zwiększa się, gdy w badaniu obrazowym widoczne są mnogie zmiany naczyniowe mózgu (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,7) lub ognisko niedokrwienne obejmujące korę mózgu lub mózdzek (OR 5,8) [36]. Lauda i wsp. [19] zakładają, że wysoki odsetek pacjentów z niestaloną etiologią jednoocznego niedokrwiennej utraty wzroku, w tym RAO, w ich badaniu wiąże się właśnie z nierozpoznanym AF.

U pacjentów z AF, podobnie jak u pacjentów z RAO, także stwierdza się obecność „niemych klinicznie” udarów mózgu (SBI, *silent brain infarcts*) [2, 18–20].

Wśród mechanizmów, które mogłyby prowadzić do wystąpienia SBI u pacjentów z AF, wskazuje się na synergistyczny efekt mikrozakrzepów i nieprawidłowości hemodynamicznych. Zwraca się uwagę, że nieprawidłowości lewego przedsionka oraz blaszki miażdżycowe tętnic szyjnych i łuku aorty mogą odgrywać ważną rolę w występowaniu SBI. W niektórych badaniach spontaniczne kontrastowanie krwi w badaniu echokardiograficznym zidentyfikowano jako czynnik ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Za możliwe mechanizmy zwiększonego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych uznaje się agregację erytrocytów za pośrednictwem fibrynogenu i mikroembolizację małymi skrzeplinami powstającymi w migotającym uszku lewego przedsionka [2]. Można przypuszczać, że te same mechanizmy w przebiegu AF mogą prowadzić nie tylko do SBI, ale także do RAO. Wijman i wsp. [37] przedstawili opis 2 przypadków, w których nowo rozpoznane AF mogło odpowiadać za wystąpienie epizodu RAO. Autorzy badania przypuszczają, że zator był spowodowany oderwaniem się fragmentu skrzepliny, która pierwotnie trafiła z przedsionka do tętnicy szyjnej wewnętrznej [37]. Christiansen i wsp. [9] na podstawie przeprowadzonego badania w grupie pacjentów z niedrożnością naczyń siatkówki bez wcześniejszego epizodu AF stwierdzili, że w przypadku pacjentów po epizodzie RAO istotnie statystycznie częściej rozpoznawano AF niż w grupie kontrolnej bez epizodu RAO, co może pośrednio przemawiać za tym, że to właśnie obecność tej arytmii była przyczyną epizodu RAO.

## Diagnostyka kardiologiczna pacjentów z RAO

W ostatnich badaniach zwraca się uwagę, że częstość stwierdzanego AF u pacjentów z RAO może być niedoszacowana [10, 12, 19]. Autorzy zaznaczają, że może

to być spowodowane zbyt krótkim monitorowaniem tych pacjentów. U większości pacjentów z RAO wykonuje się diagnostykę obrazową tętnic szyjnych, badanie echokardiograficzne, jednak ocena rytmu serca u tych osób w większości przypadków ogranicza się do wykonania 12-odporowadzeniowego spoczynkowego badania elektrokardiograficznego (EKG) [12]. W badaniu Zarkali i wsp. [12] oceniono 400 pacjentów z przemijającą bądź trwałą jednooczną niedokrwinną utratą wzroku. Badanie EKG wykonano u 364 pacjentów (91%), ale tylko 211 (53%) poddano przedłużonemu monitorowaniu EKG. U zdecydowanej większości (97,3%) przeprowadzono obrazowanie tętnicy szyjnej. U 36 pacjentów (9%) stwierdzono AF, a u 53 (14%) zwężenie ipsilateralnej tętnicy szyjnej. Autorzy zwracają uwagę, że wyniki te mogą być niedoszacowane, ponieważ tylko 53% pacjentów objęto przedłużonym monitorowaniem EKG [12]. Christiansen i wsp. [7] także zaznaczają, że pacjenci z niedrożnością naczyń siatkówki mogą wymagać przedłużonego monitorowania EKG w celu wykrycia leżącego u podłoża (często bezobjawowego) AF, ponieważ „jednorazowe” 12-odporowadzeniowe badanie EKG może być do tego celu niewystarczające [7].

Należy pamiętać, że ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest podobne w napadowym i przetrwałym AF; nawet krótkotrwałe epizody trwające kilka minut wiążą się z częstszym występowaniem zdarzeń niedokrwiniennych [1, 31]. Wykrywanie napadowego AF jest trudne, ponieważ epizody są często krótkie, skąpoobjawowe lub towarzyszą im niespecyficzne objawy, dlatego w diagnostyce napadowego/subklinicznego AF preferuje się ciągłe monitorowanie [31, 36]. Wykrywalność napadowego AF u pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru niedokrwinnego na podstawie wyłącznie badania EKG jest niska i wynosi 2–4%. Dlatego bardzo ważną rolę w diagnostyce odgrywa monitorowanie EKG – badanie holterowskie w trakcie hospitalizacji przez 24 h oraz powtarzalne ambulatoryjnie 7–14-dniowe. Zastosowanie 30-dniowego monitorowania EKG u osób po udarze kryptogennym 5-krotnie zwiększa szansę rozpoznania AF w porównaniu ze standardowym 24-godzinnym badaniem EKG metodą Holtera (16% vs. 3,2%) [36]. Dostępne są kliniczne skale, które ułatwiają identyfikację chorych z grupy wysokiego ryzyka napadowego AF u pacjentów z udarem kryptogennym (tab. 2) [36].

Jak wykazano w badaniu Callizo i wsp. [10], a także Lavin i wsp. [28], im dłuższy czas monitorowania za pomocą badania EKG metodą Holtera, tym większe szanse na rozpoznanie arytmii, która może stanowić przyczynę RAO. Zastosowanie 7-dniowego badania metodą Holtera w badaniu Callizo i wsp. [10] zwiększyło odsetek pacjentów z RAO i AF z 12 do 16%. W badaniu Lavin i wsp. [28] zastosowano 30-dniowe monitorowanie za pomocą Holtera EKG, co pozwoliło na wykrycie AF u 8,8% badanych.

W badaniu Callizo i wsp. [10] nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu AF między



**Tabela 2.** Kliniczna skala oceny ryzyka napadowego migotania przedsionków u chorych z udarem kryptogennym [36]

Czynnik ryzyka	Punkcja
Wiek > 62. rż.	2
NIHSS $\geq$ 8 pkt.	1
Powiększenie lewego przedsionka	2
Wykluczenie patologii naczyniowej*	3
Wynik $\geq$ 5 pkt. — czułość 89%, swoistość 88% dla napadowego migotania przedsionków	

\*Wynoszące  $\geq$  50% zwężenie tętnic domózgowych lub wewnątrzczaszkowych, rozwarstwienie naczyń tętniczych, kliniczno-radiologiczne objawy udaru lakunarnego; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) — Skala Oceny Udaru Narodowego Instytutu Zdrowia

pacjentami z RAO a pacjentami z udarem niedokrwienym. W przeciwieństwie do wyników tego badania w badaniu Schorr i wsp. [16] AF stwierdzano istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów z udarem niedokrwienym mózgu niż u pacjentów z RAO. Mimo niższej częstości stwierdzonego AF u pacjentów z RAO w porównaniu z pacjentami z udarem niedokrwienym pacjenci z RAO byli ponad 2-krotnie częściej ponownie hospitalizowani z powodu arytmii/AF, co dodatkowo podkreśla konieczność przedłużonego monitorowania tej grupy pacjentów [16].

Odsetek wykrywanych zaburzeń rytmu serca zwiększa się przy zastosowaniu wszczepialnych rejestratorów pętlowych lub rejestratorów zdarzeń. W badaniu CRYSTAL-AF (Study of Continuous Cardiac Monitoring to Assess Atrial Fibrillation After Cryptogenic Stroke) wykazano, że u osób po udarze kryptogennym, u których nie stwierdzono AF na podstawie rutynowej diagnostyki, wszczepiony rejestrator umożliwił rozpoznanie napadowego AF w ciągu 6 miesięcy u 8,9% oraz 12 miesięcy u 12,4% w porównaniu z odpowiednio 1,4% i 2,0% w grupie kontrolnej, w której przeprowadzono rutynowe 24-godzinne monitorowanie rytmu serca metodą Holtera [38].

Zastosowanie wszczepialnych rejestratorów zdarzeń u pacjentów po CRAO w badaniu Mac Grory i wsp. [15] także ujawniło wysoki odsetek pacjentów z AF. W ciągu 3 miesięcy AF rozpoznano u 7,7% pacjentów, natomiast po 36 miesiącach u 33,3% pacjentów [15].

W badaniu Watson i wsp. [13] oceniono ryzyko subklinicznego AF u pacjentów z CRAO w porównaniu z pacjentami z udarem kryptogennym przy użyciu wszczepialnych rejestratorów zdarzeń. W badaniu tym wykazano, że pacjentów z CRAO cechuje podobna częstość występowania subklinicznego AF jak grupę z udarem kryptogennym. Predyktorami AF były starszy wiek, wyższy wynik w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, dłuższy odstęp PR w pierwszym EKG, obecność zwapnień na pierścieniu zastawki mitralnej uwidocznioma w badaniu echokardiograficznym przezklatkowej [13].

W diagnostyce kardiologicznych przyczyn zatorowości badania echokardiografii zarówno przezklatkowej, jak i w wybranych przypadkach przezprzełykowej są

**Tabela 3.** Echokardiograficzne predyktory wysokiego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków [36]

Czynniki ryzyka	Badanie
Dysfunkcja skurczowa lewej komory (LVEF < 35%)	TTE
Zmiany miażdżycowe w aorcie wstępującej	TEE
Obecność skrzepliny w uszku lewego przedsionka	TEE
Obecność spontanicznego kontrastu w uszku lewego przedsionka	TEE
Objawy dysfunkcji uszka lewego przedsionka (zmniejszenie prędkości przepływu $\leq$ 20 cm/s i/lub upośledzenie czynności skurczowej uszka lewego przedsionka)	TEE lub TTE
Powiększenie wymiarów lewego przedsionka	TTE

LVEF (left ventricular ejection fraction) — frakcja wyrzutowa lewej komory serca; TTE (transthoracic echocardiography) — przezklatkowe badanie echokardiograficzne; TEE (transechophageal echocardiography) — przezprzełykowe badanie echokardiograficzne

niezastąpione. Badanie echokardiografii przezprzełykowej pozwala lepiej ocenić zastawki, przecieki wewnątrzsercowe w tym PFO oraz obecność skrzeplin [39].

Oceniając ryzyko zakrzepowo-zatorowe w badaniu echokardiograficznym, należy zwrócić uwagę na dysfunkcję skurczową lewej komory, zmiany miażdżycowe w aorcie, powiększenie lewego przedsionka, obecność skrzeplin i spontaniczne kontrastowanie w lewym przedsionku oraz obniżenie prędkości opróżniania uszka lewego przedsionka (tab. 3) [36].

W badaniu echokardiograficznym warto także poszukiwać cech kardiomiopatii przedsionkowej, w przebiegu której dochodzi do niekorzystnej przebudowy lewego przedsionka, z jego powiększeniem, zwłóknieniem i nieprawidłowym funkcjonowaniem, co może być przyczyną tworzenia się skrzepliny w lewym przedsionku niezależnie od obecności samego AF [40].

Udoskonalenie narzędzi diagnostycznych oraz postępy w wykrywaniu AF sprawiają, że coraz mniej udarów mózgu, a także RAO pozostaje bez ustalonej przyczyny, co pozwala na odpowiednio wczesne wdrożenie profilaktyki wtórnej, której celem jest obniżenie ryzyka kolejnych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

## Ryzyko udaru u pacjenta z RAO i AF

U pacjentów z RAO ryzyko udaru jest istotnie statystycznie wyższe niż u pacjentów bez epizodu RAO. Badania wskazują, że ryzyko to jest najwyższe w ciągu miesiąca po RAO, szczególnie w pierwszym tygodniu [4, 6, 17, 18, 30].

U pacjentów z AF i epizodem RAO także odnotowano wyższe ryzyko udaru niż u pacjentów z AF bez epizodu RAO. Christiansen i wsp. [7] ocenili retrospektywnie pacjentów z rejestru AF z lat 1997–2008. Rejestr ten obejmował 87 202 pacjentów z niezastawkowym AF, z których

u 224 (0,26%) pacjentów rozpoznano RAO. Pacjenci z AF, u których rozpoznano RAO, byli obciążeni ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, tj. udaru niedokrwiennego mózgu, przejściowego niedokrwienia mózgu czy zatorowości obwodowej, o około 40% większym niż pacjenci bez RAO [7]. Wpływ RAO na zwiększenie ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF ma szczególne znaczenie ze względu na stratyfikację ryzyka epizodów zakrzepowo-zatorowych, która jest podstawą w podejmowaniu decyzji odnośnie do leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z AF. W stratyfikacji ryzyka zakrzepowo-zatorowego, zgodnie z wytycznymi, zaleca się korzystanie ze skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc opartej na systemie punktowym (tab. 1) [1, 31]. Ryzyko oszacowane według skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc maksymalnie może wynosić 9 punktów. Duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w przebiegu AF występuje wtedy, gdy w tej skali mężczyzna uzyska 2 lub więcej punktów, a kobieta 3 lub więcej punktów [1, 31].

Christiansen i wsp. [7] zaproponowali, aby epizod RAO włączyć do oceny skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, jako składową choroby naczyniowej. Obecnie RAO traktuje się jako ekwiwalent udaru mózgu [4, 5] i w takim ujęciu pacjent po epizodzie RAO powinien otrzymać 2 punkty, co oznacza, że znajduje się w grupie dużego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Implikuje to konieczność włączenia odpowiedniego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z AF. Skuteczna terapia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może zmniejszyć częstość udarów w AF nawet o 80% [2].

## Podsumowanie

Zależność między wystąpieniem RAO a ryzykiem wystąpienia udaru, szczególnie w okresie bezpośrednio po RAO, obciąża okulistów do poszerzonej diagnostyki, w tym w kierunku obecności AF. Kardiologzy oceniający pacjentów z AF w stratyfikacji ryzyka zakrzepowo-zatorowego powinni pamiętać o uwzględnianiu ewentualnego epizodu RAO, którego pacjent mógł doświadczyć w przeszłości. Pacjent z AF za wystąpienie epizodu RAO, który jest ekwiwalentem udaru mózgu, w stratyfikacji ryzyka kolejnych epizodów zakrzepowo-zatorowych według skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, powinien otrzymać 2 punkty.

## Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.





## Piśmiennictwo

1. Wożakowska-Kapłon B, Gorczyca-Michta I, Filipiak K, et al. Prewencja powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków – propozycja algorytmu dla lekarzy rodzinnych. *Forum Med Rodz.* 2013; 7(1): 1–15.
2. Hahne K, Mönnig G, Samol A. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges. *Vasc Health Risk Manag.* 2016; 12: 65–74, doi: 10.2147/VHRM.S81807, indexed in Pubmed: 27022272.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991; 22(8): 983–988, doi: 10.1161/01.str.22.8.983, indexed in Pubmed: 1866765.
4. Biousse V, Nahab F, Newman NJ. Management of acute retinal ischemia: follow the guidelines! *Ophthalmology.* 2018; 125(10): 1597–1607, doi: 10.1016/j.ophtha.2018.03.054, indexed in Pubmed: 29716787.
5. Sacco RL, Kasner S, Broderick J, et al. An updated definition of stroke for the 21st century. *Stroke.* 2013; 44(7): 2064–2089, doi: 10.1161/str.Ob013e318296aeca.
6. Chang YS, Jan RL, Weng SF, et al. Retinal artery occlusion and the 3-year risk of stroke in Taiwan: a nationwide population-based study. *Am J Ophthalmol.* 2012; 154(4): 645–652.e1, doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.046, indexed in Pubmed: 22809785.
7. Christiansen CB, Torp-Pedersen C, Olesen JB, et al. Retinal vein and artery occlusions: a risk factor for stroke in atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(8): 1485–1492, doi: 10.1111/jth.12297, indexed in Pubmed: 23663383.
8. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Retinal artery occlusion: associated systemic and ophthalmic abnormalities. *Ophthalmology.* 2009; 116(10): 1928–1936, doi: 10.1016/j.ophtha.2009.03.006, indexed in Pubmed: 19577305.
9. Christiansen CB, Torp-Pedersen C, Olesen JB, et al. Risk of incident atrial fibrillation in patients presenting with retinal artery or vein occlusion: a nationwide cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18(1): 91, doi: 10.1186/s12872-018-0825-1, indexed in Pubmed: 29743025.
10. Callizo J, Feltgen N, Ammermann A, et al. Atrial fibrillation in retinal vascular occlusion disease and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *PLoS One.* 2017; 12(8): e0181766, doi: 10.1371/journal.pone.0181766, indexed in Pubmed: 28771491.
11. Yen JC, Lin HL, Hsu CA, et al. Atrial fibrillation and coronary artery disease as risk factors of retinal artery occlusion: a nationwide population-based study. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 374616, doi: 10.1155/2015/374616, indexed in Pubmed: 26558268.
12. Zarkali A, Cheng SF, Dados A, et al. Atrial fibrillation: an underestimated cause of ischemic monocular visual loss? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019; 28(6): 1495–1499, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.017, indexed in Pubmed: 30935808.
13. Watson RA, Wellings J, Hingorani R, et al. Atrial fibrillation post central retinal artery occlusion: role of implantable loop recorders. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020; 43(9): 992–999, doi: 10.1111/pace.13990, indexed in Pubmed: 32567072.
14. Meyer-Zurn CS, Haertig F, Weyland C, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with central retinal artery occlusion by insertable loop recorders. *Eur Heart J.* 2017; 38(Suppl\_1): 885, doi: 10.1093/eurheartj/ehx504.p4314.
15. Mac Grory B, Ziegler P, Landman S, et al. Detection of atrial fibrillation by implantable cardiac monitoring after acute central retinal artery occlusion. *Stroke.* 2020; 1(Suppl\_1): A23.
16. Schorr EM, Rossi KC, Stein LK, et al. Characteristics and outcomes of retinal artery occlusion: nationally representative data. *Stroke.* 2020; 51(3): 800–807, doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027034, indexed in Pubmed: 31951154.

17. Park SJ, Choi NK, Yang BoR, et al. Risk and Risk Periods for Stroke and Acute Myocardial Infarction in Patients with Central Retinal Artery Occlusion. *Ophthalmology*. 2015; 122(11): 2336–2343.e2, doi: 10.1016/j.ophtha.2015.07.018, indexed in Pubmed: 26298716.
18. Lee J, Kim SW, Lee SC, et al. Co-occurrence of acute retinal artery occlusion and acute ischemic stroke: diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157(6): 1231–1238, doi: 10.1016/j.ajo.2014.01.033, indexed in Pubmed: 24503410.
19. Lauda F, Neugebauer H, Reiber L, et al. Acute silent brain infarction in monocular visual loss of ischemic origin. *Cerebrovasc Dis*. 2015; 40(3-4): 151–156, doi: 10.1159/000437274, indexed in Pubmed: 26278894.
20. Kim YD, Kim JY, Park YJ, et al. Cerebral magnetic resonance imaging of coincidental infarction and small vessel disease in retinal artery occlusion. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 864, doi: 10.1038/s41598-020-80014-9, indexed in Pubmed: 33441709.
21. Schmidt D, Hetzel A, Geibel-Zehender A, et al. Systemic diseases in non-inflammatory branch and central retinal artery occlusion – an overview of 416 patients. *Eur J Med Res*. 2007; 12(12): 595–603, indexed in Pubmed: 18024271.
22. Mouradian M, Wijman CAC, Tomasian D, et al. Echocardiographic findings of patients with retinal ischemia or embolism. *J Neuroimaging*. 2002; 12(3): 219–223, indexed in Pubmed: 12116739.
23. Leisser C, Kaufmann TA, Feltgen N, et al. Distribution of internal carotid artery plaque locations among patients with central retinal artery occlusion in the Eagle study population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253(8): 1227–1230, doi: 10.1007/s00417-014-2804-2, indexed in Pubmed: 25500982.
24. Schmidt D, Hetzel A, Geibel-Zehender A. Retinal arterial occlusion due to embolism of suspected cardiac tumors – report on two patients and review of the topic. *Eur J Med Res*. 2005; 10(7): 296–304, indexed in Pubmed: 16055401.
25. Shoeibi N, Poorzand H, Abrishami M. Branch retinal artery occlusion in a patient with patent foramen ovale. *J Ophthalmic Vis Res*. 2013; 8(1): 58–61, indexed in Pubmed: 23825714.
26. Hong JH, Sohn SI, Kwak J, et al. Retinal artery occlusion and associated recurrent vascular risk with underlying etiologies. *PLoS One*. 2017; 12(6): e0177663, doi: 10.1371/journal.pone.0177663, indexed in Pubmed: 28570629.
27. Callizo J, Feltgen N, Pantenburg S, et al. European Assessment Group for Lysis in the Eye. Cardiovascular risk factors in central retinal artery occlusion: results of a prospective and standardized medical examination. *Ophthalmology*. 2015; 122(9): 1881–1888, doi: 10.1016/j.ophtha.2015.05.044, indexed in Pubmed: 26231133.
28. Lavin P, Patrylo M, Hollar M, et al. Current treatment of central retinal artery occlusion: a national survey. *J Neurol*. 2018; 265(2): 330–335, doi: 10.1007/s00415-017-8702-x, indexed in Pubmed: 29236169.
29. Laczynski DJ, Gallop J, Lyden SP, et al. Retinal artery occlusion does not portend an increased risk of stroke. *J Vasc Surg*. 2020; 72(1): 198–203, doi: 10.1016/j.jvs.2019.08.279, indexed in Pubmed: 31843299.
30. Rim TH, Han J, Choi YS, et al. Retinal artery occlusion and the risk of stroke development: twelve-year nationwide cohort study. *Stroke*. 2016; 47(2): 376–382, doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010828, indexed in Pubmed: 26742801.
31. 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): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373–498, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612, indexed in Pubmed: 32860505.
32. Ravassa S, Ballesteros G, Díez J. Aging and atrial fibrillation: a matter of fibrosis. *Aging (Albany NY)*. 2019; 11(22): 9965–9966, doi: 10.18632/aging.102501, indexed in Pubmed: 31754085.
33. Kjeldsen SE, Tonje TA, Schmieder RE. Nadciśnienie tętnicze i migotanie przedsionków – profilaktyka. *Choroby Serca i Naczyń*. 2009; 6(3): 109–113.
34. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 2010; 376(9735): 112–123, doi: 10.1016/s0140-6736(10)60834-3.
35. Mead GE, Lewis S, Wardlaw J, et al. Comparison of risk factors in patients with transient and prolonged eye and brain ischemic syndromes. *Stroke*. 2002; 33(10): 2383–2390, doi: 10.1161/01.str.0000029827.93497.97.
36. Staszewski J, Pruszczyk P. Diagnostyka udaru kardiogennego. *Neurologia po Dyplomie 05/2015*. <https://www.podyplomie.pl/neurologia/19037,diagnostyka-udaru-kardiogennego> (October 19, 2021).
37. Wijman CA, Babikian VL, Kappelle J. Retinal ischemia in atrial fibrillation: do not overlook the carotid artery. <https://dspace.library.uu.nl/bitstream/1874/21529/7/full.pdf> (October 19, 2021).
38. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014; 370(26): 2478–2486, doi: 10.1056/NEJMoa1313600, indexed in Pubmed: 24963567.
39. Roskał-Wałek J, Wałek P, Sielski J, et al. Zator tętnicy siatkówki objawem chorób sercowo-naczyniowych. *Okulistyka*. 2016; 2: 22–26.
40. Kamel H, Okin PM, Longstreth WT, et al. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2015; 11(3): 323–331, doi: 10.2217/fca.15.22, indexed in Pubmed: 26021638.

# Liver transplantation in a patient with Budd-Chiari syndrome as a factor decreasing autonomic system dysfunction and risk of sudden cardiac death

Przeszczepienie wątroby u pacjenta z zespołem Budda-Chiariego jako czynnik poprawiający funkcję układu autonomicznego oraz obniżający ryzyko nagłego zgonu sercowego

Piotr Koprowicz<sup>1</sup> , Ewa Trzos<sup>2</sup>, Justyna Ciupińska<sup>3</sup>, Zbigniew Deroń<sup>3</sup>, Małgorzata Kurpesa<sup>4</sup> ,  
Jarosław D. Kasprzak<sup>4</sup> , Tomasz Rechciński<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Student Research Society at the 1<sup>st</sup> Clinic of Cardiology of the Chair of Cardiology of the Medical University of Lodz, Łódź, Poland

<sup>2</sup>Department for Cardiology of the Dr Wł. Biegański Regional Specialist Hospital in Lodz, Łódź, Poland

<sup>3</sup>Department for Communicable Diseases, Observation and Hepatic Diseases of the Dr Wł. Biegański Regional Specialist Hospital in Lodz, Łódź, Poland

<sup>4</sup>1<sup>st</sup> Clinic of Cardiology of the Chair of Cardiology of the Medical University of Lodz, Łódź, Poland

## Abstract

The authors present the impact of liver transplantation in a patient with Budd-Chiari syndrome on the improvement of autonomic system function and decrease the risk of sudden cardiac death (SCD). The case shows that not only implantable cardioverter-defibrillator is a factor protecting patients with cirrhosis against SCD, but also liver transplantation itself.

Key words: liver transplantation, Budd-Chiari syndrome, cirrhosis, autonomic system dysfunction, HRV, sudden cardiac death

Folia Cardiologica 2021; 16, 5: 325–327

## Introduction

Budd-Chiari syndrome (BCS) is a rare condition characterized by impaired drainage of blood from the veins in the liver. This disorder can be asymptomatic, but it can also result in liver failure and cirrhosis leading to autonomic system dysfunction and an increased risk of sudden cardiac death (SCD). Heart rate variability (HRV) analysis on a 24-hour Holter electrocardiography (ECG) is commonly used to

assess the function of the autonomic system. It reflects the influence of the autonomic system on the work of the heart [1]. The HRV time-domain analysis considers the following parameters (among others):

- SDNN – the standard deviation of all RR intervals, describes the overall variability of sinus rhythm;
- rMSSD – the square root of the mean of the sum of the squares of the differences between consecutive RR intervals;

Adress for correspondence: Piotr Koprowicz, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź, Poland, phone +48 42 251 60 16, e-mail: piotr.koprowicz@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.



– triangle index – total number of RR intervals divided by the number of RR intervals of the most common duration.

HRV spectrum power in frequency range analysis is also useful – it evaluates the following parameters: ultra-low frequencies [(ULF) 0–0.0033 Hz], very low frequencies [(VLF) 0.0033–0.04 Hz], low frequencies [(LF) 0.04–0.15 Hz], high frequencies [(HF) 0.15–0.4 Hz]. In patients with liver cirrhosis attention should be paid also to the length of the QT interval. Its extension often coexists and consequently may lead to ventricular arrhythmias and sudden cardiac death.

### Case report

A previously healthy 29-year-old man was admitted to the hospital due to increasing epigastric pain. During diagnostics, elevated liver enzymes and hepatosplenomegaly without any other abnormalities were found. The complaints were resolved and the patient was discharged with the recommendation of a liver diet and a check-up at the Liver Disease Outpatient Clinic. Six months later symptoms of liver failure decompensation appeared: abdominal pain, jaundice, rapidly increasing ascites, moderate/severe general condition. Imaging and laboratory tests revealed:

thrombosis of the portal and superior mesenteric vein, increased parameters of haemoglobin, haematocrit, red blood cells and JAK2 V617F mutation. The patient was diagnosed with decompensated liver cirrhosis due to BCS, which occurred during polycythaemia vera and was qualified for a liver transplant. During the qualification, a cardiological consultation and a 24-hour Holter ECG were performed. The same test was repeated 6 months after the transplant. Based on the results, the function of the autonomic system and the risk of sudden cardiac death before and after liver transplantation were compared. For this purpose, was used the analysis of QTc interval and heart rate variability:

- HRV through time-domain variables and QTc assessment (Table 1);
- HRV through spectral-domain variables assessment (Table 2).

The obtained results show an improvement in parameters both in the time (SDNN from 51 to 169 ms, rMSSD from 5 to 19 ms, triangle index from 11 to 51) and frequency-domain analysis (decrease in LF and HF values, increase in LF/HF ratio). This means a marked change in HRV and thus an improvement in the function of the autonomic system. In addition, the QTc interval was shortened (from 446 to 407), reducing the risk of SCD in the mechanism of ventricular arrhythmias.

### Discussion

The autonomic system controls the heart work in both health and disease. Through the vagus nerve and acetylcholine, it slows down its work directly affecting the sinus node, while through sympathetic impulses, adrenaline and noradrenaline – accelerates it (through beta receptors). Both components remain in a state of dynamic balance, guaranteeing that the rhythm rate is adequate to the needs of the organism. Autonomic dysfunction increases cardiovascular risk and risk of sudden cardiac death. One

**Table 1.** Heart rate variability time-domain variables and QTc

Parameter	Before transplantation	After transplantation
SDNN [ms]	51	169
rMSSD [ms]	5	19
Triangle index	11	51
QTc [ms]	446	407

SDNN – standard deviation of NN; rMSSD – root mean square of successive differences

**Table 2.** Heart rate variability spectral power in frequency range parameters before and after transplantation

Time (± 10 min)	LF [ms <sup>2</sup> ]		HF [ms <sup>2</sup> ]		LF/HF ratio	
	Before	After	Before	After	Before	After
21:25	1320	32	116	2	11.422	14.070
22:25	543	19	183	2	2.962	7.660
23:25	1481	25	153	3	5.845	8.175
00:25	308	31	160	3	1.926	11.221
01:25	2017	20	282	3	7.154	6.386
02:25	575	373	248	13	2.316	29.429
03:25	556	138	159	3	3.495	45.309
04:25	1204	267	159	4	7.560	67.718
05:25	1807	28	234	4	7.718	6.973

LF – low frequency; HF – high frequency

of the indicators of its function is HRV, which prognostic significance of the occurrence of life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death has been proven in the group of patients after myocardial infarction. In these patients, decreased HRV parameters in the time-domain analysis were correlated with an increase in mortality – particularly in those with SDNN < 50 ms [2]. On the other hand, LF has a special predictive value in spectral assessment [3]. Such disorders can be seen in many diseases including the liver: hepatitis C [4], non-alcoholic fatty liver disease [5], primary biliary cirrhosis [6], cirrhosis of the liver in the course of other disorders. The described case shows how

the initial disease, which is polycythaemia vera, can lead to a decrease in HRV by inducing BCS and consequently cirrhosis of the liver. In cirrhosis, QTc prolongation is additionally observed, which intensifies the already increased cardiovascular risk of the patient. To protect against SCD, a cardioverter-defibrillator is usually implanted. However, as the present case shows, lowering this risk can also be achieved through liver transplantation. The literature describes similar observations after transplantation due to cirrhosis of the liver caused by other diseases than BCS [7]. This treatment significantly improves HRV parameters, and thus reduces the risk of sudden cardiac death.

## Streszczenie

W artykule przedstawiono wpływ przeszczepienia wątroby u pacjenta z zespołem Budda-Chiari na poprawę funkcji układu autonomicznego oraz obniżenie ryzyka zgonu z powodu nagłego zatrzymania krążenia (SCD). Przypadek ukazuje, że nie tylko wszczepienie kardiowertera-defibrylatora jest czynnikiem chroniącym pacjentów z marskością wątroby przed SCD, ale może być nim również samo przeszczepienie wątroby.

Słowa kluczowe: przeszczepienie wątroby, zespół Budda-Chiari, marskość wątroby, dysfunkcja układu autonomicznego, HRV, nagły zgon sercowy

Folia Cardiologica 2021; 16, 5: 325–327

## References

- Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997; 34(6): 623–648, doi: 10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x, indexed in Pubmed: 9401419.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987; 59(4): 256–262, doi: 10.1016/0002-9149(87)90795-8, indexed in Pubmed: 3812275.
- Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994; 90(2): 878–883, doi: 10.1161/01.cir.90.2.878, indexed in Pubmed: 8044959.
- Poliwczak AR, Białkowska J, Woźny J, et al. Cardiovascular risk assessment by electrocardiographic Holter monitoring in patients with chronic hepatitis C. *Arch Med Sci*. 2020; 16(5): 1031–1039, doi: 10.5114/aoms.2020.96600, indexed in Pubmed: 32863991.
- Kumar MS, Singh A, Jaryal AK, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in patients of nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Hepatol*. 2016; 2016: 5160754, doi: 10.1155/2016/5160754, indexed in Pubmed: 28053786.
- Keresztes K, Istenes I, Folhoffer A, et al. Autonomic and sensory nerve dysfunction in primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(20): 3039–3043, doi: 10.3748/wjg.v10.i20.3039, indexed in Pubmed: 15378789.
- Baratta L, Tubani L, Merli M, et al. Long-term effect of liver transplantation on cirrhotic autonomic cardiac dysfunction. *Dig Liver Dis*. 2010; 42(2): 131–136, doi: 10.1016/j.dld.2009.05.009, indexed in Pubmed: 19540819.

# Preoperative pharmacological management of a patient with ASD II and pulmonary hypertension before cardiac surgery

Magdalena Jachymek, Maciej Lewandowski, Marta Braksator,  
Małgorzata Peregud-Pogorzelska

Department of Cardiology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

## Abstract

The article presents the case of a 36-year-old woman referred to the Clinic of Cardiology at the Pomeranian Medical University with exertional dyspnoea that had been increasing for 2 years. Upon examination, the patient was diagnosed with an atrial septal defect type II (ASD II) with a left-to-right shunt and pulmonary hypertension. Echocardiography revealed a defect of 4.3 cm in diameter, right ventricular systolic pressure (RSVP) 80 mm Hg, tricuspid regurgitation. Right heart catheterization (RHC) revealed: mean pulmonary arterial pressure (mPAP) 59 mm Hg, pulmonary vascular resistance 10.22 Wood units (WU) and a negative vasoreactivity test. Following a cardiosurgical consultation, the patient was qualified for preliminary pharmacological treatment and re-examination. Sildenafil was included in the treatment, followed by macitentan. Improvement in exercise tolerance was observed [in the 6-minute walk test – from 440 to 526 m; clinically from New York Heart Association (NYHA) III to NYHA I/II] as well as a decrease in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration (from 250 to 170 pg/mL). Echocardiography showed a decrease in RVSP to 60 mm Hg. In RHC performed after one year of treatment, mPAP decreased to 40 mm Hg, PVR decreased to 3.25 WU, and cardiac output increased from 5.57 to 10.44 L/min. Mixed venous oxygen saturation increased from 64.5% to 72.5%. After another cardiosurgical consultation, the patient was qualified for surgery. Closure of ASD II was performed with a pericardial patch and completed with tricuspid valve plasty. The peri- and postoperative period was uneventful, and the clinical and echocardiographic follow-up confirmed the positive effects of the treatment.

Key words: pulmonary hypertension, atrial septal defect, closure

Folia Cardiologica 2021; 16, 5: 328–332

## Case report

The patient was referred to the Cardiology Department at 36 years of age. She had been experiencing symptoms in the form of progressive exertional dyspnoea for two years. There were no previous symptoms suggestive of a heart defect, even though the patient had delivered three children. Initially, she underwent diagnostic tests in a pulmonology unit for suspected sarcoidosis, but this was excluded, and what attracted attention was abnormal pulmonary

vasculature on imaging tests [computed tomography (CT) of the thorax]. Transthoracic echocardiography (TTE) and transoesophageal echocardiography (TEE) were performed that revealed atrial septal defect type II (ASD II) with left-to-right shunting and signs suggestive of pulmonary hypertension (PH). Pulmonary perfusion scintigraphy showed changes consistent with pulmonary embolism and the patient was started on rivaroxaban. During further diagnostic tests at the Cardiology Department, coronary angiography and right heart catheterization (RHC) were performed, and after

Address for correspondence: Magdalena Jachymek MD, Klinika Kardiologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Powstańców Wielkopolskich 72, 70–111 Szczecin, Poland, e-mail: magdajachymek@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.

cardio-surgical consultation the patient was qualified for initial pharmacological management, and then for re-assessment and qualification for further treatment.

### Diagnostic test results

#### Electrocardiography

The sinus rhythm is regular, at 77 bpm. Intermediate heart axis. Incomplete right bundle branch block. Features of right atrial enlargement.

#### Echocardiography

An echocardiography study has confirmed significantly increased right ventricular systolic pressure (RVSP) at 80 mm Hg, severe tricuspid regurgitation, right ventricular systolic dysfunction with tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) at 14 mm. The right atrium was enlarged (the right atrium area was 20 cm<sup>2</sup>). TEE showed an atrial septal defect with a diameter of 4.3 cm, with a residual border and dominant left-to-right shunting (Figure 1). The results are presented in Table 1.

#### Coronary angiography

No abnormalities were found in coronary arteries.

#### Right heart catheterisation and pulmonary artery angiography

RHC has revealed significantly elevated mean pulmonary artery pressure (mPAP) at 59 mm Hg, reversibility testing with epoprostenol was negative. Pulmonary artery angiography has not revealed thrombotic changes – thromboembolic

aetiology of PH was excluded. The exact measurements are presented in Table 1.

### Management plan and treatment

The patient was consulted by cardiac surgeons in a Heart Team and qualified for initial pharmacotherapy, then the re-assessment and qualification for a further treatment. During her first hospital stay, the patient was started on sildenafil 60 mg/day and rivaroxaban was discontinued (after 5 months of treatment).

### Monitoring the effects of treatment

One month after the first RHC, follow-up tests were performed and macitentan at 10 mg/day was included in the treatment. Subsequent follow-ups demonstrated improvement of exercise tolerance – the distance walked during the 6-minute walk test (6MWT) increased from 440 to 526 m (Figure 2), complaints were reduced [from New York Heart Association (NYHA) III to NYHA I/II] and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) blood levels were reduced from 250 to 170 pg/mL (Figure 3). The echocardiogram has revealed a reduction in RVSP to 60 mm Hg and an improvement in the systolic function of the right ventricle (TAPSE 20 mm). In a follow-up RHC performed after one year of pharmacotherapy, there was a significant reduction of pulmonary artery pressure (mPAP 40 mm Hg), reduced pulmonary vascular resistance [from 10.22 Woods units (WU) to 3.25 WU], increased left-to-right shunting (Qp/Qs increased from 1.67 to 1.89), and an increase in cardiac output (CO) from 5.57 to 10.44 L/min. Mixed venous oxygen saturation increased from 64.5% to 72.5% (Table 1).

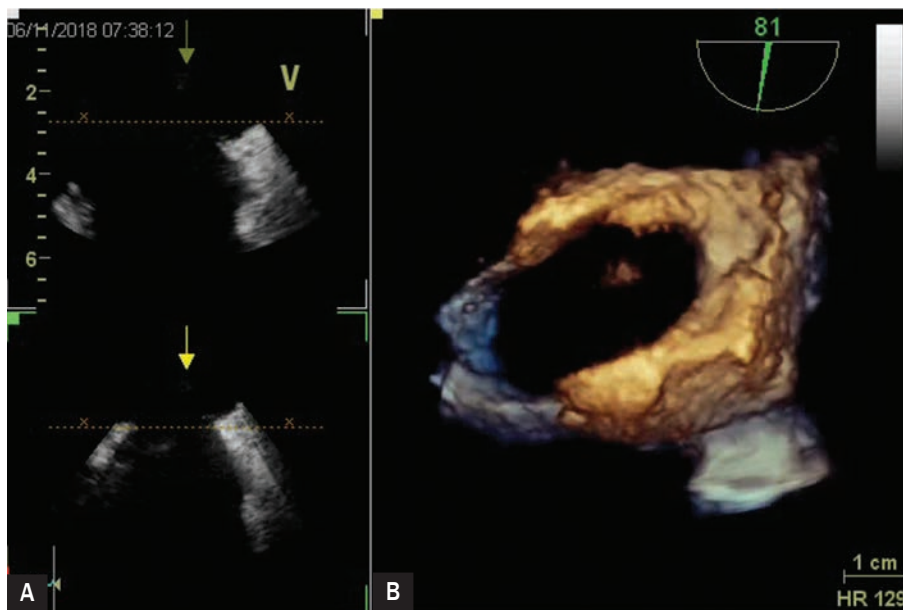


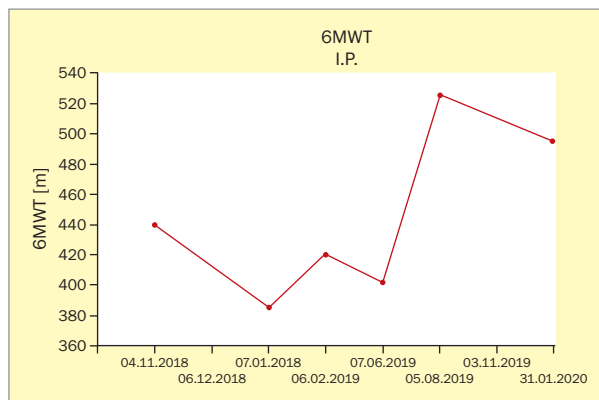
Figure 1A, B. A three-dimensional transoesophageal echocardiogram



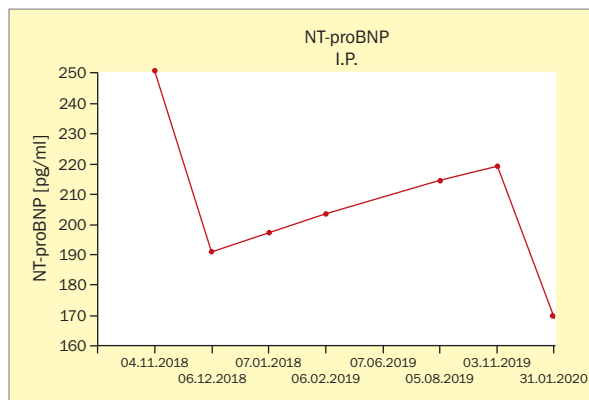
**Table 1.** A comparison of measurements obtained during right heart catheterisation (RHC) and transthoracic echocardiography (TTE) before starting the treatment, and after a year of pharmacological management of pulmonary hypertension

Measurements obtained during RHC	Baseline RHC	Control RHC	Measurements obtained during TTE	Baseline TTE	Control TTE
mPAP [mm Hg]	59	40	RVSP [mm Hg]	80	60
RAP [mm Hg]	4	6	RAA [cm <sup>2</sup> ]	20	22.4
PW [mm Hg]	8	6	TAPSE [mm]	14	20
Qp/Qs	1.67	1.89	PAD [mm]	32	34
CO [L/min]	5.57	10.44	RVD [mm]	37	52
PVR [WU]	10.22	3.25	AcT [ms]	51	23
SatAo [%]	98	95	Qp/Qs	3	
Sat IVC [%]	45	72			
Sat SVC [%]	71	73			
Sat RA [%]	69	96			
Sat RV [%]	80	87			
Sat PA [%]	78	85			
MSV [%]	64.5	72.25			

mPAP – mean pulmonary arterial pressure; RAP – right atrial pressure; PW – pulmonary artery wedge pressure; Qp/Qs – pulmonary to systemic blood flow ratio; CO – cardiac output; PVR – pulmonary vascular resistance; WU – Wood units; Sat – saturation; Ao – aorta; IVC – inferior vena cava; SVC – superior vena cava; RA – right atrium; RV – right ventricle; PA – pulmonary artery; RVSP – right ventricular systolic pressure; RAA – right atrium area; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; PAD – pulmonary artery diameter; RVD – transverse right ventricular diameter; AcT – pulmonary acceleration time



**Figure 2.** Distance walked in the 6-minute walk test (6MWT)



**Figure 3.** The blood level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)

Another cardiosurgical consultation of the patient was held, as a result of which the patient was qualified for surgery. Atrial septal defect repair with a pericardial patch was performed with tricuspid valve repair. The peri- and postoperative course was uncomplicated, and the follow-up revealed that the good clinical and echocardiographic outcome of the applied treatment continues. An echocardiogram performed shortly after the procedure did not show a prominent wave of tricuspid regurgitation. Pharmacological treatment of PH was continued. One year after the surgery, the patient was able to walk 550 m in the 6MWT, complaints persisted at NYHA I, and NT-proBNP level dropped to 80 pg/mL.

### Discussion

ASD is the most frequently diagnosed congenital heart defect in adults. The increased flow of blood through the pulmonary vascular bed caused by left-to-right shunting gradually leads to irreversible changes in pulmonary vessels, elevated tension and resistance in pulmonary arteries and, ultimately, to reversal of the shunt (Eisenmenger’s syndrome). First symptoms most often develop in the third or fourth decade of life as reduced exercise tolerance, syncope and palpitations. According to the European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of 2015, PH caused by

a congenital heart defect belongs to group 1 – pulmonary arterial hypertension (PAH) [1].

Repair of the defect has been proven to have many advantages: improvement of physical capacity measured with cardiopulmonary exercise test, reduction of symptoms (NYHA class) and reduction of the right ventricle and right atrium sizes in echocardiography [2]. Positive changes are obtained even in patients who undergo correction after the age of 60, resulting in an improvement in their physical capacity and quality of life [3]. However, these data are for patients without a diagnosis of PH.

The decision on the repair of the defect, if an ultrasound has revealed PH, is taken based on cardiac catheterisation. Pulmonary vascular bed resistance higher than 5 WU and Eisenmenger's syndrome are contraindications for the repair of the defect [4]. Repair of defects in patients with significant PH worsens the prognosis and may result in acute right ventricular failure caused by a sudden reduction of right ventricle preload. The patient's pulmonary resistance was at 10.22 WU, which is why she was qualified for initial pharmacotherapy. Sequential treatment with sildenafil and macitentan was started (IB recommendation class) [1].

There are two possibilities of ASD repair. The surgical method is safe and has a low mortality rate (< 1%). The defect may also be repaired percutaneously, providing that its diameter is 38 mm or less and that there is at least a 5 mm border (in addition to the peri-aortic part) [4]. Both methods have similar efficacy but percutaneous repair is associated with a shorter hospital stay and lower perioperative morbidity. Currently, the percutaneous method is the treatment of choice, and surgical treatment is reserved for patients who do not qualify for a percutaneous procedure. In the patient described in this report, the septal defect was too large, which is why its repair with a pericardial patch through lateral mini-thoracotomy access was performed with tricuspid valve repair.

The concept of pharmacological treatment aiming at a safe repair of a defect was not formulated precisely in ESC guidelines on PH of 2015, as there was not enough scientific evidence to prove its efficacy and safety at that time. Guidelines on the treatment of congenital heart defects in adults of 2010 [5] permitted repair of a defect with associated PH after initial targeted treatment. New ESC guidelines on congenital heart defects in adults were published in 2020. They allow the possibility of ASD repair following pharmacological treatment of PH if the applied treatment results in a reduction in pulmonary resistance to < 5 WU, and Qp/Qs continues at > 1.5 and no desaturation is observed on exertion (IIb class recommendations) [4]. Currently, in such cases, percutaneous fenestrated ASD closure is recommended. In the case described in this study, surgical repair of the defect was performed without a residual shunt. Of note, the treatment was started before

the 2020 guidelines were published. The recommendation for leaving a shunt is based on expert opinions (recommendation C) and not evidenced by randomised control trials. Moreover, surgical repair of the defect assumes its complete removal. In addition to the case presented here, the literature describes many examples of effective treatment with targeted medications used in PH for reducing pulmonary tension before a defect repair surgery [6–8]. Such an approach seems to be advisable for significant improvement of haemodynamic parameters obtained with the applied treatment. This report is another voice in the discussion on this difficult situation that requires special attention.

## Conclusions

The case reported here demonstrates the efficacy of pharmacological treatment of PH in the course of a congenital heart defect. A significant improvement of the haemodynamic parameters was obtained in the pulmonary circulation. This allowed to safely perform heart surgery removing the primary cause of the dysfunctions detected.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest during the preparation of the article.

## References

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Kardiol Pol.* 2015; 73(12): 1127–1206, doi: 10.5603/kp.2015.0242.
- Prochownik P, Przewlocki T, Podolec P, et al. Improvement of physical capacity in patients undergoing transcatheter closure of atrial septal defects. *Post Kardiol Interw.* 2018; 14(1): 90–94, doi: 10.5114/aic.2018.74360, indexed in Pubmed: 29743909.
- Komar M, Przewlocki T, Olszowska M, et al. The benefit of atrial septal defect closure in elderly patients. *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 1101–1107, doi: 10.2147/CIA.S62313, indexed in Pubmed: 25075179.
- Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021; 42(6): 563–645, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554, indexed in Pubmed: 32860028.
- Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010; 31(23): 2915–2957, doi: 10.1093/eurheartj/ehq249, indexed in Pubmed: 20801927.
- Taniguchi Yu, Emoto N, Miyagawa K, et al. Subsequent shunt closure after targeted medical therapy can be an effective strategy for secundum atrial septal defect with severe pulmonary arterial hypertension: two case reports : strategy for ASD with severe PAH. *Heart Vessels.* 2014; 29(2): 282–285, doi: 10.1007/s00380-013-0351-0, indexed in Pubmed: 23595779.

7. Park YK, Park JH, Yu JH, et al. Transient use of oral bosentan can be an additional option to reduce pulmonary arterial hypertension in a patient with severe pulmonary arterial hypertension associated with atrial septal defect. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2011; 19(3): 159–162, doi: 10.4250/jcu.2011.19.3.159, indexed in Pubmed: 22073329.
8. Kim YH, Yu JJ, Yun TJ, et al. Repair of atrial septal defect with Eisenmenger syndrome after long-term sildenafil therapy. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89(5): 1629–1630, doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.10.027, indexed in Pubmed: 20417794.

# Przygotowanie farmakologiczne pacjentki z ASD II i nadciśnieniem płucnym przed operacją kardiochirurgiczną

Magdalena Jachymek, Maciej Lewandowski, Marta Braksator, Małgorzata Peregud-Pogorzelska

Klinika Kardiologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Jachymek M. et al. Preoperative pharmacological management of a patient with ASD II and pulmonary hypertension before cardiac surgery. *Folia Cardiol.* 2021; 16(5): 328–332. DOI: 10.5603/FC.2021.0047. Należy cytować wersję pierwotną

## Streszczenie

Zaprezentowano opis przypadku 36-letniej kobiety skierowanej do kliniki kardiologii z narastającą od 2 lat dusznością wysiłkową. W wyniku diagnostyki u pacjentki stwierdzono obecność ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej typu II z przeciekiem lewo-prawym oraz nadciśnienie płucne. W badaniu echokardiograficznym uwidoczniłoby ubytek o średnicy 4,3 cm, ciśnienie w prawej komorze (RSVP) 80 mm Hg i niedomykalność zastawki trójdzielnej. W cewnikowaniu prawego serca (RHC) stwierdzono: średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) 59 mm Hg, naczyniowy opór płucny 10,22 jednostki Wooda (jW.) oraz ujemny wynik testu wazoreaktywności. Po konsultacji kardiochirurgicznej pacjentkę zakwalifikowano do wstępnego leczenia farmakologicznego i ponownego badania. Do leczenia włączono sildenafil, a następnie macyntentan. Obserwowano poprawę tolerancji wysiłku (w teście 6-minutowego marszu z 440 do 526 m; klinicznie z klasy wg *New York Heart Association* [NYHA] III do NYHA I/II) i zmniejszenie stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (z 250 do 170 pg/ml). W echokardiografii stwierdzono obniżenie się RVSP do 60 mm Hg. W RHC wykonanym po roku leczenia ujawniono obniżenie się mPAP do 40 mm Hg, zmniejszenie PVR do 3,25 jW. oraz wzrost rzutu serca z 5,57 do 10,44 l/min. Saturacja mieszanej krwi żyłnej wzrosła z 64,5% do 72,5%. Po ponownej konsultacji kardiochirurgicznej pacjentkę zakwalifikowano do operacji. Zamknięcie ASD II wykonano łatą z osierdzia i uzupełniono plastyką zastawki trójdzielnej. Okresy około- i pooperacyjny przebiegały bez powikłań, a w kontroli klinicznej utrzymuje się dobry efekt kliniczny i echokardiograficzny zastosowanego leczenia.

Słowa kluczowe: nadciśnienie płucne, ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej, zamknięcie

*Folia Cardiologica* 2021; 16, 5: 333–337

## Opis przypadku

Pacjentkę w wieku 36 lat skierowano do kliniki kardiologii. Od 2 lat występowały u niej objawy pod postacią stopniowo narastającej duszności wysiłkowej. Wcześniej nie doznawała żadnych symptomów sugerujących obecność wady serca, a urodziła 3 dzieci. Początkowo była diagnozowana na oddziale pulmonologii z podejrzeniem sarkoidozy, którą wykluczono, lecz uwagę zwrócił nieprawidłowy obraz naczyń płucnych w badaniach obrazowych (tomografia

komputerowa [CT, *computed tomography*] klatki piersiowej). U pacjentki wykonano echokardiografię przeklatkową (TTE, *transthoracic echocardiography*) i przezprzełykową (TEE, *transesophageal echocardiography*), stwierdzając obecność ubytku przegrody międzyprzedsionkowej typu II (ASD II, *atrial septal defect type II*) z przeciekiem lewo-prawym oraz cechy sugerujące obecność nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*). W scyntygrafii perfuzyjnej płuc uwidoczniłoby zmiany odpowiadające zatokowości płucnej – rozpoczęto leczenie riwaroksabanem.

Adres do korespondencji: lek. Magdalena Jachymek, Klinika Kardiologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, e-mail: magdajachymek@gmail.com



W trakcie dalszej diagnostyki chorej w klinice kardiologii w wykonano koronarografię, cewnikowanie prawego serca (RHC, *right heart catheterization*) oraz konsultowano ją kardiochirurgicznie i zakwalifikowano pacjentkę do wstępnego leczenia farmakologicznego, a następnie ponownej oceny i kwalifikacji do leczenia.

## Wyniki badań

### Elektrokardiografia

Rytm zatokowy miarowy 77/min. Pośrednia oś serca. Niezuppełny blok prawej odnogi pęczka Hisa. Cechy powiększenia prawego przedsionka.

### Echokardiografia

W echokardiografii potwierdzono znacznie podwyższone ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP, *right ventricular systolic pressure*) wynoszące 80 mm Hg, dużą niedomykalność zastawki trójdzielnej, upośledzoną funkcję skurczową prawej komory z amplitudą skurczowego ruchu pierścienia trójdzielnego (TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*) wynoszącą 14 mm. Prawy przedsionek był powiększony (pole powierzchni prawego przedsionka [RAA, *right atrium area*] wynosiło 20 cm<sup>2</sup>). W TEE był widoczny ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej o średnicy 4,3 cm, ze szczątkowym rąbkem i dominującym przeciekiem lewo-prawym (ryc. 1). Wyniki przedstawiono w tabeli 1.

### Koronarografia

Nie stwierdzono zmian w tętnicach wieńcowych.

### Cewnikowanie prawego serca i angiografia tętnic płucnych

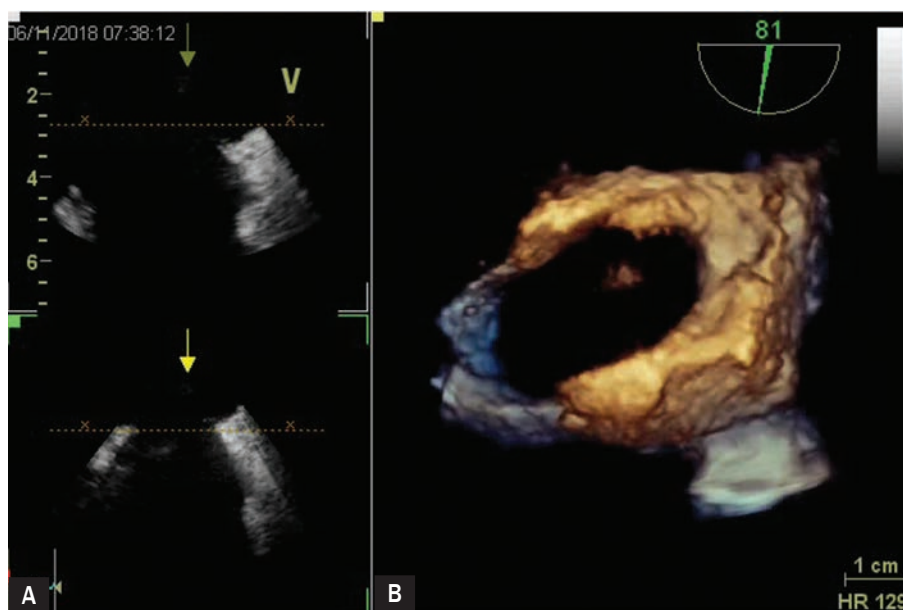
W RHC stwierdzono znaczne podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP, *mean pulmonary artery pressure*) wynoszące 59 mm Hg; wynik próby odwracalności z zastosowaniem epoprostenolu był ujemny. W angiografii tętnic płucnych nie stwierdzono zmian zakrzepowych – wykluczono zakrzepowo-zatorową etiologię PH. Dokładne pomiary przedstawiono w tabeli 1.

### Plan postępowania i leczenie

Pacjentkę konsultowano kardiochirurgicznie w ramach kardiogrypy (*Heart Team*) i zakwalifikowano do wstępnego leczenia farmakologicznego, a następnie ponownej oceny i kwalifikacji do dalszego leczenia. Podczas pierwszej hospitalizacji do leczenia włączono sildenafil w dawce 60 mg/dobę oraz zakończono leczenie riwaroksabanem (po 5 mies. terapii).

### Kontrola efektów leczenia

Po miesiącu od pierwszego RHC wykonano badania kontrolne i do terapii włączono macytentan w dacie 10 mg/dobę. W dalszych kontrolach obserwowano poprawę tolerancji wysiłku – wydłużenie dystansu w teście 6-minutowego (6MWT, *6-minute walk test*) z 440 do 526 m (ryc. 2), zmniejszenie dolegliwości (z klasy wg *New York Heart Association* [NYHA] III do NYHA I/II) i obniżenie stężenia N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) we krwi z 250 do 170 pg/ml (ryc. 3). W echokardiografii

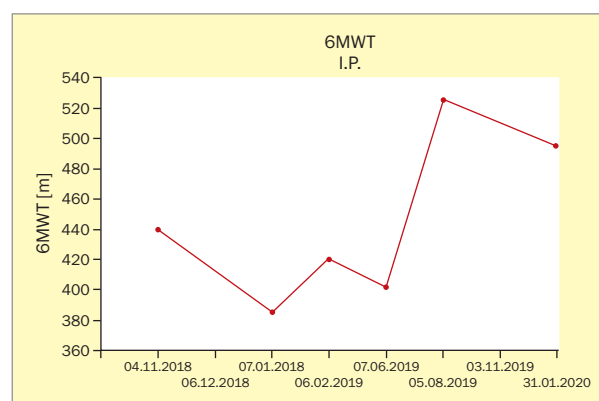
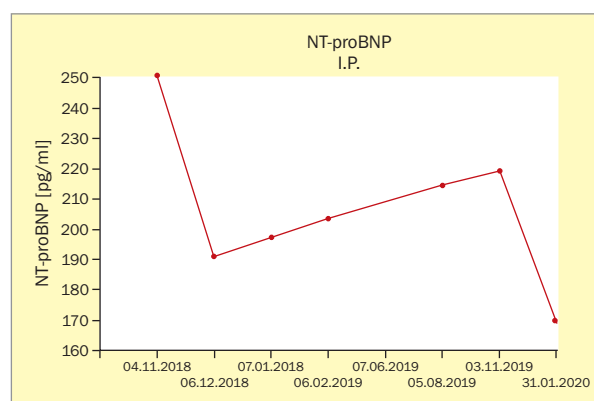


Rycina 1A, B. Obraz trójwymiarowej echokardiografii przezprzełykowej

**Tabela 1.** Porównanie pomiarów uzyskanych podczas cewnikowania prawego serca (RHC, *right heart catheterisation*) oraz echokardiografii przezklatkowej (TTE, *transthoracic echocardiography*) przed włączeniem leczenia oraz po roku terapii farmakologicznej nadciśnienia płucnego

Pomiary uzyskane podczas RHC	RHC wyjściowe	RHC kontrolne	Pomiary uzyskane w TTE	TTE wyjściowa	TTE kontrolna
mPAP [mm Hg]	59	40	RVSP [mm Hg]	80	60
RAP [mm Hg]	4	6	RAA [cm <sup>2</sup> ]	20	22,4
PW [mm Hg]	8	6	TAPSE [mm]	14	20
Qp/Qs	1,67	1,89	PAD [mm]	32	34
CO [l/min]	5,57	10,44	RVD [mm]	37	52
PVR [WU]	10,22	3,25	AcT [ms]	51	23
SatAo (%)	98	95	Qp/Qs	3	
Sat IVC (%)	45	72			
Sat SVC (%)	71	73			
Sat RA (%)	69	96			
Sat RV (%)	80	87			
Sat PA (%)	78	85			
MSV (%)	64,5	72,25			

mPAP (*mean pulmonary arterial pressure*) – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; RAP (*right atrial pressure*) – ciśnienie w prawym przedsionku; PW (*pulmonary artery wedge pressure*) – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; Qp/Qs – stosunek przepływu płucnego do systemowego; CO (*cardiac output*) – rzut serca; PVR (*pulmonary vascular resistance*) – opór płucny; Sat – saturacja; Ao – aorta; IVC (*inferior vena cava*) – żyła główna dolna; SVC (*superior vena cava*) – żyła główna górna; RA (*right atrium*) – prawy przedsionek; RV (*right ventricle*) – prawa komora; PA (*pulmonary artery*) – tętnica płucna; RVSP (*right ventricular systolic pressure*) – ciśnienie skurczowe w prawej komorze; RAA (*right atrium area*) – powierzchnia prawego przedsionka; TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) – skurczowe wychylenie pierścienia zastawki trójdzielnej; PAD (*pulmonary artery diameter*) – wymiar pnia płucnego; RVD (*transverse right ventricular diameter*) – wymiar poprzeczny prawej komory; AcT (*pulmonary acceleration time*) – czas akceleracji przepływu przez zastawkę tętnicy płucnej

**Rycina 2.** Dystans w teście 6-minutowego marszu (6MWT, *6-minute walk test*)**Rycina 3.** Stężenie N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) we krwi

stwierdzono zmniejszenie się RVSP do 60 mm Hg oraz poprawę czynności skurczowej prawej komory (TAPSE 20 mm). W kontrolnym RHC wykonanym po roku leczenia farmakologicznego stwierdzono znaczne obniżenie się ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP 40 mm Hg), zmniejszenie oporu w krążeniu płucnym (z 10,22 jednostek Wooda [jW.] do 3,25 jW.), zwiększenie przecieku lewo-prawego (Qp/Qs wzrosło z 1,67 do 1,89) oraz wzrost rzutu serca (CO, *cardiac output*) z 5,57 do 10,44 l/min. Saturacja mieszanej krwi żyłnej wzrosła z 64,5% do 72,5% (tab. 1).

Ponownie konsultowano przypadek pacjentki kardiologicznie, w wyniku czego zakwalifikowano ją do operacji.

Wykonano operację zamknięcia ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej tętą z osierdzia oraz plastykę zastawki trójdzielnej. Okresy około- i pooperacyjny przebiegały bez powikłań, a w kontroli utrzymuje się dobry efekt kliniczny i echokardiograficzny zastosowanego leczenia. W echokardiografii wykonanej wkrótce po zabiegu nie stwierdzono wyraźniej fali niedomykalności trójdzielnej. U pacjentki kontynuowano leczenie farmakologiczne PH. Rok po zabiegu operacyjnym pacjentka osiągnęła 550 m w 6MWT, dolegliwości utrzymywały się w klasie NYHA I, a stężenie NT-proBNP obniżyło się do 80 pg/ml.

## Dyskusja

Ubytek przegrody międzyprzedsionkowej jest najczęściej stwierdzaną wrodzoną wadą serca u dorosłych. Wzmoczony przepływ krwi przez łożysko płucne spowodowany przeciekiem lewo-prawym stopniowo prowadzi do nieodwracalnych zmian w naczyniach płucnych, wzrostu ciśnienia i oporu w tętnicach płucnych, a w ostateczności do odwrócenia przecieku (zespół Eisenmengera). Pierwsze objawy pojawiają się najczęściej w 3.–4. dekadzie życia jako pogorszenie tolerancji wysiłku, omdlenia i kołatanie serca. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących leczenia i rozpoznawania PH z 2015 roku PH spowodowane wrodzoną wadą serca należy do grupy I, czyli tętniczego PH (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) [1].

Udowodniono, że zamknięcie ubytku niesie ze sobą wiele korzyści: powoduje poprawę wydolności fizycznej mierzonej za pomocą sercowo-płucnego testu wysiłkowego, zmniejszenie objawów (klasa wg NYHA) i redukcję wymiarów prawej komory i prawego przedsionka w echokardiografii [2]. Pozytywne zmiany pojawiają się nawet u pacjentów, u których dokonano korekcji po 60. roku życia – zanotowano u nich poprawę wydolności fizycznej i jakości życia [3]. Dane te dotyczą jednak pacjentów bez rozpoznanego PH.

Decyzję o korekcji wady, w przypadku PH stwierdzonego w ultrasonografii, podejmuje się na podstawie cewnikowania serca. Opór w łożysku płucnym wynoszący ponad 5 jW. oraz zespół Eisenmengera są przeciwwskazaniami do korekcji wady [4]. Zamykanie ubytków u pacjentów ze znacznym PH pogarsza rokowanie i może skutkować ostrą niewydolnością prawokomorową, spowodowaną nagłym zmniejszeniem obciążenia wstępnego prawej komory. U pacjentki stwierdzono opór płucny wynoszący 10,22 jW., dlatego zakwalifikowano ją do wstępnego leczenia farmakologicznego. Włączono terapię sekwencyjną sildenafilem i macytentanem (klasa zaleceń IB) [1].

Istnieją dwie możliwości zamknięcia ASD. Metoda chirurgiczna jest bezpieczna i obarczona niską śmiertelnością (< 1%). Ubytek można również zamknąć przezskórnie pod warunkiem, że jego średnica jest mniejsza lub równa 38 mm oraz że dookoła występuje co najmniej 5-milimetrowy rąbek (oprócz części okołoaortalnej) [4]. Obie metody cechuje porównywalna skuteczność, jednak zamknięcie przezskórne wiąże się z krótszą hospitalizacją i mniejszą chorobowością okołoperacyjną. Aktualnie metoda przezskórna jest leczeniem z wyboru, a leczenie chirurgiczne zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu przezskórnego. U opisywanej pacjentki ubytek w przegrodzie był zbyt duży, wykonano więc operację jego zamknięcia łąką z osierdzia z dostępu minitorakotomii bocznej uzupełnioną plastyką zastawki trójdzielnej.

Koncepcja leczenia farmakologicznego w celu umożliwienia bezpiecznego zamknięcia wady nie była precyzyjnie sformułowana w wytycznych ESC z 2015 roku dotyczących PH, gdyż nie istniało wówczas wystarczająco dużo dowodów naukowych dowodzących jej skuteczności i bezpieczeństwa. W wytycznych dotyczących leczenia wad wrodzonych serca u dorosłych z 2010 roku [5] dopuszczano zamknięcie ubytku w przypadku towarzyszącego PH po wstępnym leczeniu celowanym. W 2020 roku zostały opublikowane nowe wytyczne ESC poświęcone wadom wrodzonym serca u dorosłych. Dopuszczono w nich możliwość zamknięcia ASD po wstępnym leczeniu farmakologicznym PH, jeśli w wyniku zastosowanego leczenia opór płucny zmniejszy się poniżej 5 jW., a Qp/Qs utrzymuje się powyżej 1,5 oraz nie obserwuje się desaturacji podczas wysiłku fizycznego (klasa zaleceń IIb) [4]. W takich przypadkach obecnie zaleca się przezskórne zamknięcie ubytku urządzeniem fenestrowanym. W opisywanym przypadku wykonano chirurgiczne zamknięcie ubytku bez pozostawienia resztkowego przecieku. Należy wspomnieć, że leczenie podjęte przed publikacją wytycznych z 2020 roku. Zalecenie pozostawienia przecieku jest oparte na opinii ekspertów (klasa zaleceń C) i nieoparte dowodami w postaci randomizowanych badań. Dodatkowo interwencja chirurgiczna wady zakłada całkowitą jej korekcję. Poza przypadkiem zaprezentowanym w niniejszej pracy opisano wiele innych sukcesów skutecznego leczenia celowanymi lekami stosowanymi w PH w celu obniżenia ciśnienia płucnego przed operacyjną korekcją wady [6–8]. Podejście takie wydaje się wskazane w przypadku znacznej poprawy parametrów hemodynamicznych uzyskanej dzięki zastosowanemu leczeniu. Niniejsza praca jest kolejnym głosem w dyskusji dotyczącej tej trudnej i wymagającej szczególnej uwagi sytuacji.

## Wnioski

Opisany przypadek ukazuje skuteczność wstępnego leczenia farmakologicznego PH w przebiegu wrodzonej wady serca. Po zastosowaniu celowanego leczenia farmakologicznego osiągnięto znaczną poprawę parametrów hemodynamicznych w krążeniu płucnym. Pozwoliło to na bezpieczne wykonanie operacji kardiochirurgicznej, usuwającej pierwotną przyczynę stwierdzanych zaburzeń.

## Konflikt interesów

Autorzy nie stwierdzają konfliktu interesów podczas przygotowywania artykułu.

## Piśmiennictwo

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Kardiol Pol.* 2015; 73(12): 1127–1206, doi: 10.5603/kp.2015.0242.

2. Prochownik P, Przewlocki T, Podolec P, et al. Improvement of physical capacity in patients undergoing transcatheter closure of atrial septal defects. *Post Kardiol Interw.* 2018; 14(1): 90–94, doi: 10.5114/ai.2018.74360, indexed in Pubmed: 29743909.
3. Komar M, Przewlocki T, Olszowska M, et al. The benefit of atrial septal defect closure in elderly patients. *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 1101–1107, doi: 10.2147/CIA.S62313, indexed in Pubmed: 25075179.
4. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021; 42(6): 563–645, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554, indexed in Pubmed: 32860028.
5. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010; 31(23): 2915–2957, doi: 10.1093/eurheartj/ehq249, indexed in Pubmed: 20801927.
6. Taniguchi Yu, Emoto N, Miyagawa K, et al. Subsequent shunt closure after targeted medical therapy can be an effective strategy for secundum atrial septal defect with severe pulmonary arterial hypertension: two case reports : strategy for ASD with severe PAH. *Heart Vessels.* 2014; 29(2): 282–285, doi: 10.1007/s00380-013-0351-0, indexed in Pubmed: 23595779.
7. Park YK, Park JH, Yu JH, et al. Transient use of oral bosentan can be an additional option to reduce pulmonary arterial hypertension in a patient with severe pulmonary arterial hypertension associated with atrial septal defect. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2011; 19(3): 159–162, doi: 10.4250/jcu.2011.19.3.159, indexed in Pubmed: 22073329.
8. Kim YH, Yu JJ, Yun TJ, et al. Repair of atrial septal defect with Eisenmenger syndrome after long-term sildenafil therapy. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89(5): 1629–1630, doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.10.027, indexed in Pubmed: 20417794.

# Pseudonormalisation of the ECG in a patient with life-threatening hyperkalemia

Paweł Wróbel , Andrzej Jaroszyński

*Collegium Medicum, Jan Kochanowski University in Kielce, Poland*

## Abstract

We described a case of patient with life-threatening hyperkalemia, cardiovascular and chronic kidney disease, in which hyperkalemia instead of typical electrocardiographic changes occurred as pseudonormalization of the electrocardiogram.

Key words: hyperkalemia, ECG, CKD, CHF

Folia Cardiologica 2021; 16, 5: 338–342

## Introduction

Elevated serum potassium levels are commonly found in patients with chronic kidney disease (CKD) and chronic heart failure (CHF). The deterioration of the functioning of one of these organs affects the functioning of the other; this relationship is referred to as type 2 or type 4 cardio-renal syndrome (CRS) [1]. The prevalence of renal impairment in CHF patients is estimated at 25–40% [2, 3]. Depending on the stage of CKD, hyperkalemia was observed in 2–35% of patients. In CHF patients, the incidence of this disorder is estimated at 1.4–6% [4, 5]. The reasons include reduced kaliuretic capacity, progressive loss of glomerular filtration rate, superimposed acute renal failure (ARF), diet containing potassium-rich foods, taken medications [potassium supplements, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, sartans, potassium-sparing diuretics such as spironolactone and amiloride, calcineurin inhibitors, heparin, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cotrimoxazole, beta<sub>2</sub>-blockers] as well as disorders of potassium distribution in the body [6]. The elevated potassium levels in the extracellular space of the heart result in a reduction of action potential duration and slowing of conduction velocity. On electrocardiogram (ECG) recording, this contributes to widening of QRS complexes, P wave reduction that leads to complete P wave disappearance, formation of peaked

T waves reflecting more synchronous ventricular repolarisation [7, 8]. Symptoms of hyperkalemia include muscle pain; paresthesias; muscle weakness, especially in the proximal parts of the limbs; cardiac arrhythmias in the form of bradycardia; ectopic beats mostly of ventricular origin. Failure to diagnose correctly may lead to cardiac arrest due to asystole. The occurrence of the aforementioned characteristic changes in the ECG recording depends on the severity of hyperkalemia; the ECG recording may also be affected by any previously detected abnormalities in the patient's ECG [9].

## Case report

A 71-year-old female patient was referred to a neurology hospital for a suspected stroke. The most common complaints reported by the patient included dizziness, malaise and muscle weakness in all extremities.

### History of comorbidities:

- ischaemic heart disease (IHD);
- history of 3 myocardial infarctions treated with angioplasty and coronary-artery bypass grafting;
- chronic systolic heart failure;
- hypertension;
- type 2 diabetes;
- CKD at stage G4.

Address for correspondence: Paweł Wróbel MD, PhD, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, al. IX Wieków Kielc 19A, 25–317 Kielce, Poland, e-mail: pwrobelek07@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.



**Taken drugs:** beta<sub>2</sub>-blocker, converting enzyme inhibitor, torasemide, spironolactone, acetylsalicylic acid, statin, gliclazide.

**On neurological examination,** there were no abnormalities other than weakened muscle strength.

The additional **tests performed** are shown in Table 1.

**Table 1.** Tests performed on hospital admission

Parameter	Value	Unit	Reference interval	Notes
<b>CBC + leukocytes + platelets</b>				
WBC	8.58	K/ $\mu$ L	4.10–10.90	
RBC	4.79	M/ $\mu$ L	3.60–5.20	
Hb	13.0	g/dL	12.0–15.6	
HCT	41.4	%	35.0–46.0	
MCV	86.4	fL	80.0–97.0	
MCH	27.1	pg	27.0–34.0	
MCHC	31.4	g/dL	32.0–36.0	L
PLT	252.0	K/ $\mu$ L	140.0–440.0	
Urea	115	mg/dL	20–45	H
Creatinine	2.59	mg/dL	0.70–1.30	H
Creatinine clearance (MDRD)	19.7	ml/min	75.0–110.0	L
Sodium (Na <sup>+</sup> )	134	mEq/L	137–146	L
Potassium (K <sup>+</sup> )	9.70	mEq/L	3.50–5.20	H
Glucose	106	mg/dL	70–99	H
CPK	228	U/L	45–300	
CK-MB	14	U/L	0–39	
Troponin T hs	19.5	ng/L	0.0–14.1	H
AST	27	U/L	5–50	
ALT	19	U/L	5–50	
Amylase	51	U/L	10–108	
CRP	0.63	mg/L	0.10–5.00	
Prothrombin time PT	12.8	s	9.4–12.5	H
Prothrombin index	90	%	70–130	
INR	1.1		0.8–1.2	
Activated partial thromboplastin time (APTT)	26.2	s	25.0–36.9	
Thrombin time TT	15.2	s	11.0–17.8	
<b>Non-contrast head CT</b>				
There are no signs of intracranial haemorrhage or recent vascular lesions. The ventricular system is not displaced, not dilated, not compressed. Massive calcifications in the walls of the intracerebral arteries				
<b>PA chest X-ray</b>				
Lung fields without focal lesions or parenchymal densities. The cardiac silhouette is not enlarged. Aorta with atherosclerotic plaques. Status post CABG – visible opacities of metal sutures on the sternum and opacities of vascular clips on the cardiac silhouette				
<b>Abdominal ultrasound</b>				
Kidneys are typically located, of normal size, without stasis, without deposits, with preserved parenchyma-sinus differentiation. A right renal cortical cyst with a 3 mm in diameter. Other abdominal organs without abnormalities				

PLT – platelets; WBC – white blood cells; RBC – red blood cells; Hb – hemoglobin; HCT – hematocrit; MCV – mean corpuscular volume; MCH – mean corpuscular hemoglobin; MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration; L – low (value below the reference range); H – high (value above the reference range); MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; CPK – creatine phosphokinase; CK-MB – creatine kinase myocardial bound; hs – high-sensitivity; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; TT – thrombin time; APTT – activated partial thromboplastin time; CT – computed tomography; PA – posterior-anterior; CABG – coronary artery bypass grafting; USG – ultrasonography

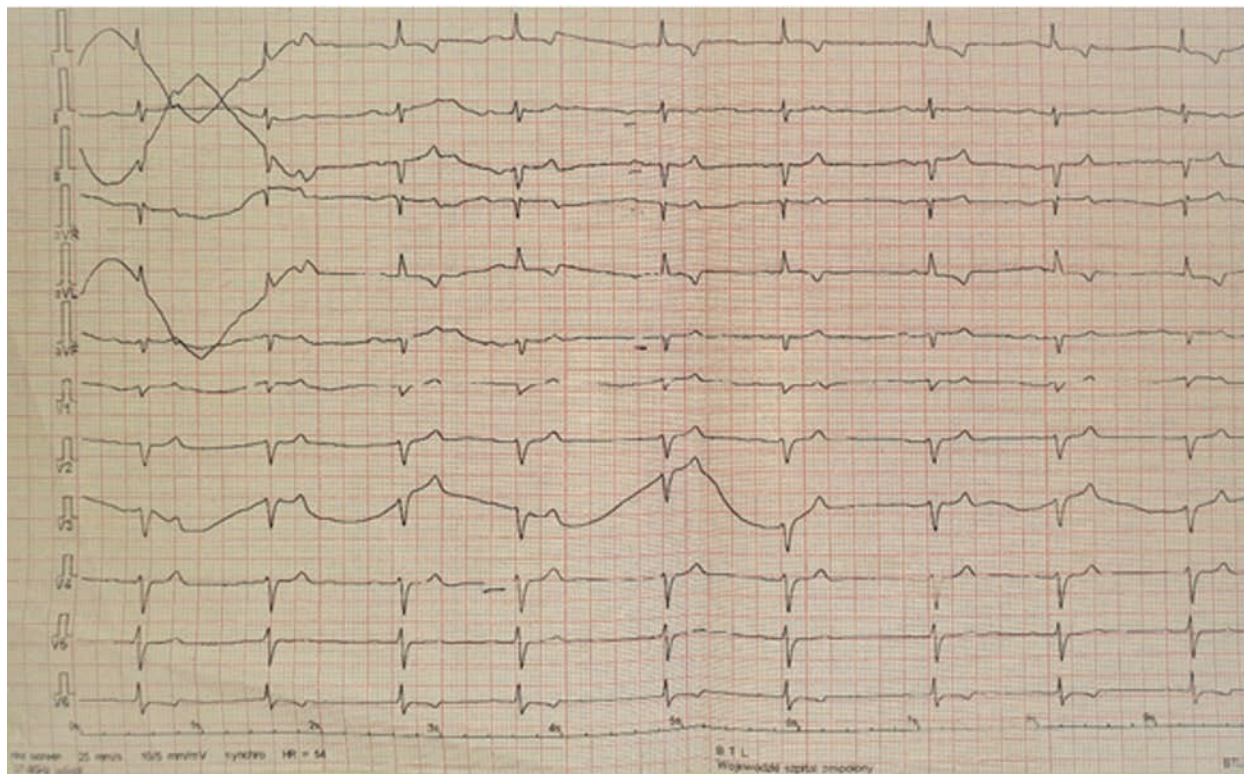


Figure 1. Electrocardiogram on hospital admission

On the **ECG recording**: sinus rhythm: 54/min.; negative T wave in leads I, aVL; R wave in leads V2–V4, biphasic T wave in lead V6; PQ 0.28 s (Figure 1). The ECG recording did not show any changes typical of hyperkalemia found in laboratory tests (9.7 mmol/l); abnormalities only include first-degree atrioventricular (AV) block and non-specific changes concerning the repolarisation period.

In the absence of signs of a recent stroke and the presence of life-threatening hyperkalemia, the patient was referred for further nephrology treatment. Emergency haemodialysis (HD) was performed using the dialysis fluid (dialysate) containing potassium at 4 mmol/L. After HD was performed, the control serum potassium level was 6.5 mmol/L the following day. Moreover, pharmacological treatment was modified during hospitalisation by discontinuation of the ACE inhibitor and spironolactone. Complaints were eliminated; gradual improvement in muscle strength was observed after several hours of hospitalisation. Laboratory test results at hospital discharge are shown in Table 2. The control electrocardiogram revealed the T-wave reversal in precordial leads (negative T waves in leads I, aVL, V4–V6), normalisation of the PQ interval duration with a sinus rhythm of 65/min. (Figure 2).

## Discussion

The patient in question was diagnosed with type 2 cardio-renal syndrome (CRS) and life-threatening hyperkalemia. Finding characteristic ECG changes is helpful in making this diagnosis. However, such changes may not be observed in patients with initially modified ECG recording. The pathophysiological disturbances of muscle cell function that are induced by hyperkalemia in patients with ischaemic heart disease (positivisation in action potential, shortening of action potential duration, slowing of conduction velocity) do not differ from those found in healthy persons; however, the final shape of ECG recording may be affected by pre-existing changes in the repolarisation period. In such cases, there is a tendency to TQ-segment depression, ST-segment elevation and, frequently, reversal of previously negative T waves [7, 8]. This presents a difficulty in making a correct diagnosis. In the case of the patient in question, the ECG recording on admission did not suggest the presence of severe hyperkalemia (9.5 mmol/L). The found abnormalities included only the slightly prolonged PQ interval (280 ms), negative T wave in leads I, aVL and biphasic T wave in lead V6. On the other hand, the evaluation of the control ECG recording showed the

Table 2. Tests performed at hospital discharge

Parameter	Value	Unit	Reference interval	Notes
<b>WBC + leukocytes + platelets</b>				
WBC	8.70	K/ $\mu$ L	4.10–10.90	
RBC	4.46	M/ $\mu$ L	3.60–5.20	
HGB	12.8	g/dL	12.0–15.6	
HCT	39.3	%	35.0–46.0	
MCV	88.1	fL	80.0–97.0	
MCH	28.7	pg	27.0–34.0	
MCHC	32.6	g/dL	32.0–36.0	
PLT	227.0	K/ $\mu$ L	140.0–440.0	
Urea	80	mg/dL	20–45	H
Creatinine	2.03	mg/dL	0.70–1.30	H
Creatinine clearance (MDRD)	25.66	ml/min	75.0–110.0	L
Sodium (Na <sup>+</sup> )	141	mEq/L	137–146	
Potassium (K <sup>+</sup> )	5.60	mEq/L	3.50–5.20	H
Ca <sup>++</sup>	4.94	mEq/L	4.50–5.50	
Phosphorus	3.60	mg/dL	2.50–4.80	
CPK	368	U/L	45–300	H
CK-MB	17	U/L	0–39	
Troponin T hs	28.2	ng/L	0.0–14.1	H
Uric acid	6.00	mg/dL	3.40–7.00	
HbA <sub>1c</sub>	5.78	%	4.60–6.50	

PLT – platelets; WBC – white blood cells; RBC – red blood cells; Hb – hemoglobin; HCT – hematocrit; MCV – mean corpuscular volume; MCH – mean corpuscular hemoglobin; MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration; L – low value below the reference range; H – high (value above the reference range); MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; CPK – creatine phosphokinase; CK-MB – creatine kinase myocardial bound; hs – high-sensitivity; HbA<sub>1c</sub> – glycated hemoglobin

appearance of negative T waves over the entire anterolateral wall (I, aVL, V4–V6) and normalisation of the PQ interval duration. Therefore, the T-wave pseudo-normalisation found in the first ECG recording in the patient in question can be considered equivalent to the high peaked T waves that are typical of persons without ischaemic heart disease.

## Summary

Hyperkalemia is a common complication found in the population of patients with CKD and comorbid cardiovascular

conditions. In this group of patients, symptoms of CKD are frequently uncharacteristic and typical electrocardiographic changes may be absent despite the existence of a serious threat to life. In patients with coronary artery disease, the equivalent of the typical hyperkalemia changes may be pseudo-normalisation of the ECG recording in terms of ST segment and T waves.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.



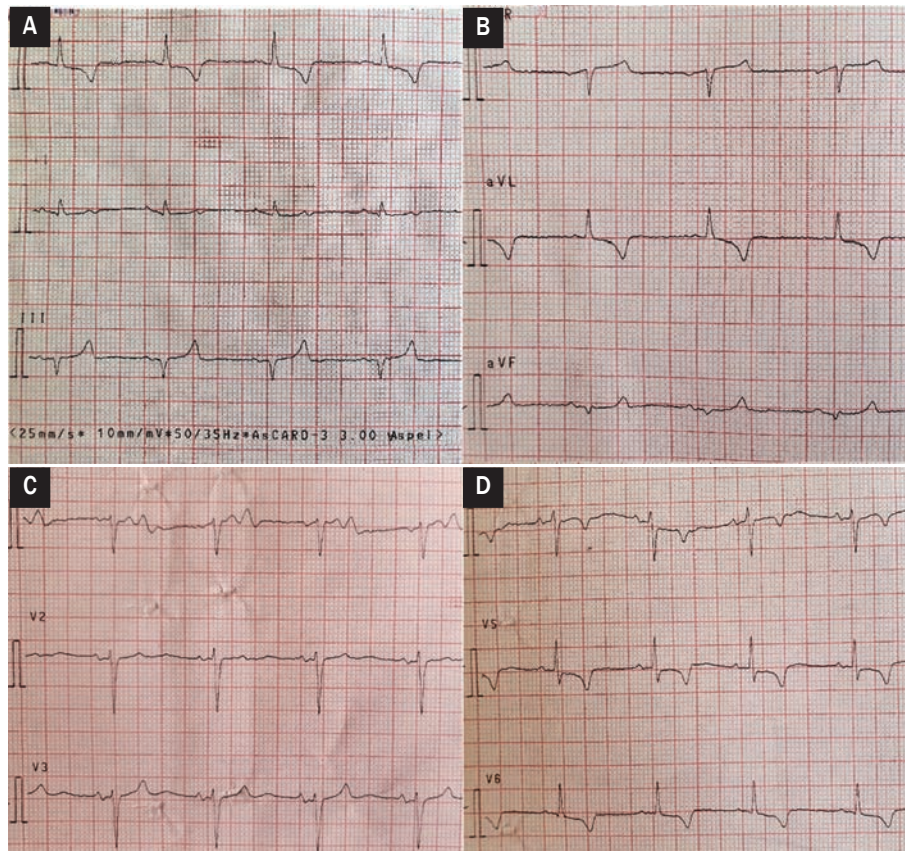


Figure 2A-D. Electrocardiogram at discharge

### References

1. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008; 34(5): 957-962, doi: 10.1007/s00134-008-1017-8, indexed in Pubmed: 18251008.
2. Ronco C, Haapio M, House A, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(19): 1527-1539, doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
3. Zaborowski T, Dziurzyńska M, Jaroszyński A. Zespoły sercowo-nerkowe: patofizjologia, epidemiologia, postępowanie. *Forum Med Rodz.* 2013; 7(2): 67-74.
4. Palmer BF, Clegg DJ, Palmer BF, et al. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ.* 2016; 40(4): 480-490, doi: 10.1152/advan.00121.2016, indexed in Pubmed: 27756725.
5. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. *Curr Heart Fail Rep.* 2009; 6(4): 272-280, doi: 10.1007/s11897-009-0037-1, indexed in Pubmed: 19948096.
6. Tromp J, Meer Pv. Hyperkalemia: aetiology, epidemiology, and clinical significance. *Eur Heart J.* 2019; 21(Suppl\_A): A6-A11, doi: 10.1093/eurheartj/suy028.
7. Clausen T. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiol Rev.* 2003; 83(4): 1269-1324, doi: 10.1152/physrev.00011.2003, indexed in Pubmed: 14506306.
8. Weiss JN, Qu Z, Shivkumar K. Electrophysiology of hypokalemia and hyperkalemia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017; 10(3), doi: 10.1161/CIRCEP.116.004667, indexed in Pubmed: 28314851.
9. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(2): 324-330, doi: 10.2215/CJN.04611007, indexed in Pubmed: 18235147.

# Rzekoma normalizacja zapisu EKG u pacjentki z hiperkaliemią zagrażającą życiu

Paweł Wróbel , Andrzej Jaroszyński

Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Paweł Wróbel, Andrzej Jaroszyński. Pseudonormalization of the ECG in patient with life-threatening hyperkalemia. *Folia Cardiol.* 2021; 16(5): 338–342. DOI: 10.5603/FC.2021.0048. Należy cytować wersję pierwotną

## Streszczenie

Opisano przypadek chorej z zagrażającą życiu hiperkaliemią, obciążającym wywiadem kardiologicznym i przewlekłą chorobą nerek, u której ekwiwalentem typowych dla hiperkaliemii zmian elektrokardiograficznych (EKG) była pseudonormalizacja zapisu EKG.

Słowa kluczowe: hiperkaliemia, EKG, CKD, CHF

Folia Cardiologica 2021; 16, 5: 343–347

## Wstęp

Podwyższone stężenie potasu w surowicy krwi często stwierdza się w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) i przewlekłą niewydolnością serca (CHF, *chronic heart failure*). Pogorszenie funkcji jednego z tych z narządów wpływa na pracę drugiego, a zależność tę określa się mianem zespołów sercowo-nerkowych typu 2 lub 4 [1]. Częstość upośledzenia funkcji nerek u pacjentów z CHF jest oceniana na 25–40% [2, 3]. Zależnie od stadium CKD hiperkaliemię opisywano u 2–35% pacjentów. W grupie pacjentów z CHF częstość tego zaburzenia ocenia się na 1,4–6% [4, 5]. Wśród przyczyn tego stanu wymienia się obniżoną zdolność kaliuretyczną, postępujące pogorszenie filtracji kłębuszkowej, nakładające się ostre uszkodzenie nerek, stosowanie diety zawierającej pokarmy bogate w potas, przyjmowane leki (suplementy potasu, inhibitory konwertazy angiotensyny [ACE, *angiotensin-converting enzyme*], sartany, diuretyki oszczędzające potas, takie jak spironolakton i amilorid, inhibitory kalcyneuryny, heparynę, niesteroidowe leki

przeciwzapalne, kotrimoksazol, leki  $\beta_2$ -adrenolityczne), a także zaburzenia dystrybucji potasu w przestrzeniach organizmu [6]. Wzrost stężenia potasu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej serca skutkuje skróceniem czasu trwania potencjału czynnościowego oraz zwolnieniem szybkości przewodzenia. W zapisie elektrokardiograficznym (EKG) przekłada się to na poszerzenie zespołów QRS, redukcję załamek P aż do całkowitego ich zaniku oraz powstawanie wysokich szpiczastych załamek T będących odzwierciedleniem bardziej synchronicznej repolaryzacji mięśni komórek [7, 8]. Do objawów hiperkaliemii należą bóle mięśniowe, parestezje oraz osłabienie mięśni, zwłaszcza proksymalnych części kończyn, zaburzenia rytmu serca pod postacią bradykardii i pobudzeń dodatkowych, głównie pochodzenia komorowego. Brak prawidłowego rozpoznania może doprowadzić do zatrzymania czynności serca w wyniku asystolii. Występowanie opisanych wyżej charakterystycznych zmian w zapisie EKG zależy od nasilenia hiperkaliemii. Na obraz zapisu mogą również wpływać stwierdzone uprzednio zaburzenia w obrazie EKG pacjenta [9].

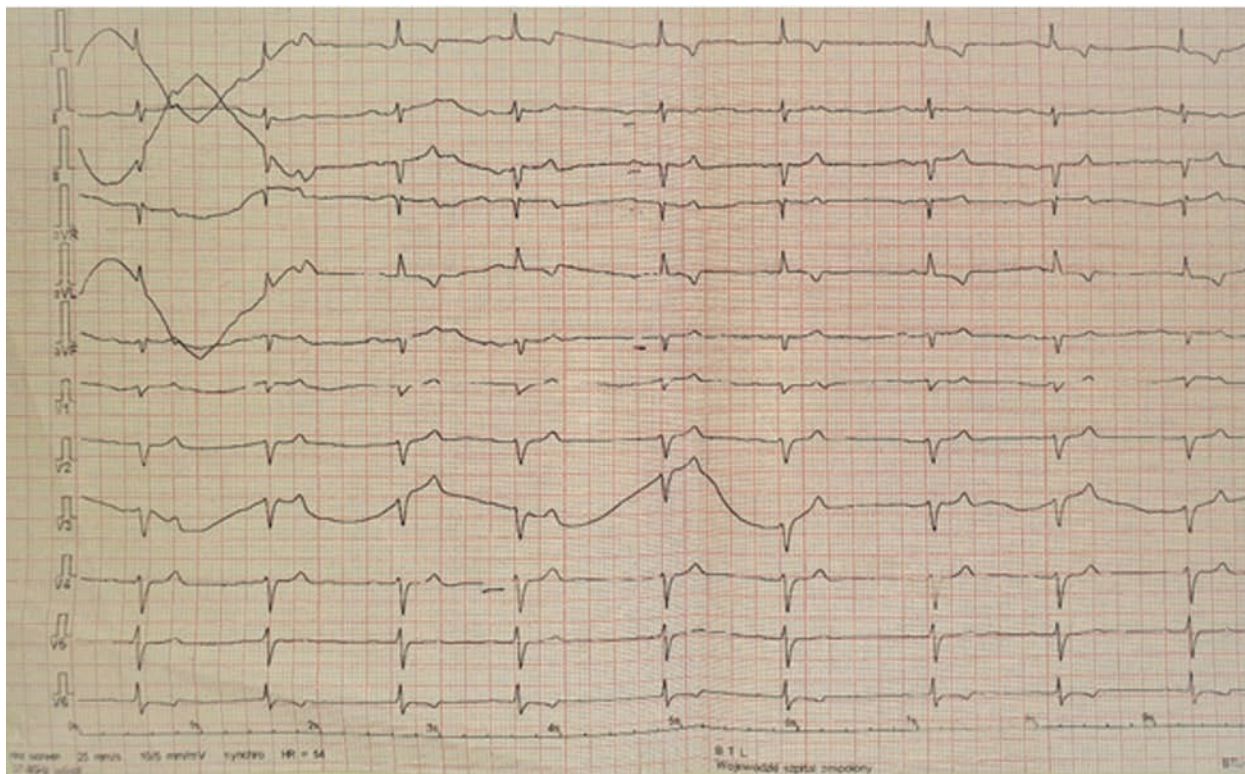
Adres do korespondencji: dr n. med. Paweł Wróbel, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, al. IX Wieków Kielc 19A, 25–317 Kielce, e-mail: pwrobelek07@gmail.com



Tabela 1. Wykonane badania przy przyjęciu chorego do szpitala

Parametr	Wartość	Jednostka	Przedział referencyjny	Uwagi
<b>Morfologia + leukocyty + PLT</b>				
WBC	8.58	K/ $\mu$ l	4.10–10.90	
RBC	4.79	M/ $\mu$ l	3.60–5.20	
Hb	13.0	g/dl	12.0–15.6	
HCT	41.4	%	35.0–46.0	
MCV	86.4	fl	80.0–97.0	
MCH	27.1	pg	27.0–34.0	
MCHC	31.4	g/dl	32.0–36.0	L
PLT	252.0	K/ $\mu$ l	140.0–440.0	
<b>Mocznik</b>	115	mg/dl	20–45	H
<b>Kreatynina</b>	2.59	mg/dl	0.70–1.30	H
<b>Klirens kreatyniny (MDRD)</b>	19.7	ml/min	75.0–110.0	L
<b>Sód (Na<sup>+</sup>)</b>	134	mEq/l	137–146	L
<b>Potas (K<sup>+</sup>)</b>	9.70	mEq/l	3.50–5.20	H
<b>Glukoza</b>	106	mg/dl	70–99	H
<b>CPK</b>	228	U/L	45–300	
<b>CK-MB</b>	14	U/L	0–39	
<b>Troponina T hs</b>	19.5	ng/l	0.0–14.1	H
<b>AST</b>	27	U/L	5–50	
<b>ALT</b>	19	U/L	5–50	
<b>Amylaza</b>	51	U/L	10–108	
<b>CRP</b>	0.63	mg/l	0.10–5.00	
<b>Czas protrombinowy (PT)</b>	12.8	s	9.4–12.5	H
Wskaźnik protrombiny	90	%	70–130	
INR	1.1		0.8–1.2	
<b>Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT)</b>	26.2	s	25.0–36.9	
<b>Czas trombinowy (TT)</b>	15.2	s	11.0–17.8	
<b>CT głowy bez kontrastu</b>				
Cech krwawienia śródczaszkowego ani świeżych zmian naczyniopochodnych nie stwierdza się. Układ komorowy nieprzemieszczony, nieposzerzony, nieuciśnięty. Masywne zwapnienia w ścianach tętnic domózgowych				
<b>Zdjęcie klatki piersiowej PA</b>				
Płuca bez zmian ogniskowych i zagęszczeń miąższowych. Sylwetka serca niepowiększona. Aorta z blaszkami miażdżycowymi. Stan po CABG – widoczne cienie szwów metalowych na mostku oraz cienie klipsów naczyniowych na sylwetce serca				
<b>Badanie USG jamy brzusznej</b>				
Nerki położone w miejscu typowym, prawidłowej wielkości, bez zastoju, bez złożeń, o zachowanym zróżnicowaniu miąższowo-zatokowym. Torbiel korowa nerki prawej średnicy 3mm. Pozostałe narządy jamy brzusznej bez patologii				

PLT (*platelets*) – płytki krwi; WBC (*white blood cells*) – krwinki białe; RBC (*red blood cells*) – krwinki czerwone; Hb – hemoglobina; HCT (*hematocrit*) – hematokryt; MCV (*mean corpuscular volume*) – średnia objętość (krwinki czerwonej); MCH (*mean corpuscular hemoglobin*) – średnia masa hemoglobiny; MCHC (*mean corpuscular hemoglobin concentration*) – średnie stężenie hemoglobiny (w krwinkach czerwonych); L (*low*) – wartość poniżej zakresu referencyjnego; H (*high*) – wartość powyżej zakresu referencyjnego; MDRD – *Modification of Diet in Renal Disease*; CPK (*creatine phosphokinase*) – kinaza fosfokreatynowa; CK-MB (*creatine kinase myocardial bound*) – frakcja sercowa kinazy kreatynowej; hs (*high-sensitive*) – oznaczana metodą wysokoczułą; ALT (*alanine aminotransferase*) – aminotransferaza alaninowa; AST (*aspartate aminotransferase*) – aminotransferaza asparaginianowa; TT – *thrombin time*; APTT – *activated partial thromboplastin time*; CT (*computed tomography*) – tomografia komputerowa; PA (*posterior-anterior*) – tylno-przedni; CABG (*coronary artery bypass grafting*) – pomostowanie aortalno-wieńcowe; USG – ultrasonografia



Rycina 1. Elektrokardiogram przy przyjęciu

## Opis przypadku

Pacjentkę w wieku 71 lat skierowano do szpitala neurologicznego z powodu podejrzenia udaru mózgu. Wśród zgłaszanych dolegliwości dominowały zawroty głowy, złe samopoczucie oraz osłabienie siły mięśniowej w zakresie wszystkich kończyn.

**Wywiad dotyczący chorób współistniejących** obejmował:

- chorobę niedokrwienną serca;
- przebyte trzy zawały serca leczone angioplastyką i pomostowaniem aortalno-wieńcowym;
- przewlekłą skurczową niewydolność serca;
- nadciśnienie tętnicze;
- cukrzycę typu 2;
- CKD w stadium G4.

Do **leków przyjmowanych** przez chorą należały: lek  $\beta_2$ -adrenolityczny, inhibitor ACE, torasemid, spironolakton, kwas acetylosalicylowy, statyna, gliklazyd.

W **badaniu neurologicznym** poza globalnie osłabioną siłą mięśniową nie stwierdzono odchyłeń.

Wykonane **badania dodatkowe** przedstawiono w tabeli 1.

W **zapisie EKG** stwierdzono: rytm zatokowy 54/min, ujemny załamek T w odprowadzeniach I i aVL, załamek r w odprowadzeniach V2–V4, dwufazowy załamek T w odprowadzeniach V6, odcinek PQ 0,28 s (ryc. 1). Zapis nie

wykazywał zmian typowych dla hiperkaliemii stwierdzonej w badaniach laboratoryjnych (9,7 mmol/l); spośród odchyłeń występowały jedynie blok przedsionkowo-komorowy I stopnia oraz niespecyficzne zmiany dotyczące okresu repolaryzacji.

Wobec braku cech świeżego udaru mózgu oraz obecności zagrażającej życiu hiperkaliemii pacjentkę skierowano na dalsze leczenie nefrologiczne. Wykonano hemodializę (HD, *hemodialysis*) w trybie pilnym z zastosowaniem płynu dializacyjnego zawierającego potas w stężeniu 4 mmol/l. Następnego dnia po HD kontrolne stężenie potasu w surowicy wyniosło 6,5 mmol/l. Ponadto podczas hospitalizacji zmodyfikowano leczenie farmakologiczne, odstawiając inhibitor ACE oraz spironolakton. Uzyskano pełne ustąpienie dolegliwości; stopniową poprawę w zakresie siły mięśniowej obserwowano po kilku godzinach pobytu w szpitalu. Wyniki badań laboratoryjnych przy wypisaniu przedstawiono w tabeli 2. W kontrolnym zapisie EKG zarejestrowano odwrócenie załamek T w odprowadzeniach przedsercowych (ujemny załamek T w odprowadzeniach I, aVL i V4–V6), normalizację czasu trwania odstępu PQ z rytmem zatokowym 65/min (ryc. 2).

## Dyskusja

U opisywanej pacjentki rozpoznano zespół sercowo-nerkowy typu 2 z zagrażającą życiu hiperkaliemią.

Tabela 2. Badania wykonane przy wypisaniu ze szpitala

Parametr	Wartość	Jednostka	Przedział referencyjny	Uwagi
<b>Morfologia + leukocyty + PLT</b>				
WBC	8,70	K/ul	4,10–10,90	
RBC	4,46	M/ul	3,60–5,20	
Hb	12,8	g/dl	12,0–15,6	
HCT	39,3	%	35,0–46,0	
MCV	88,1	fl	80,0–97,0	
MCH	28,7	pg	27,0–34,0	
MCHC	32,6	g/dl	32,0–36,0	
PLT	227,0	K/ $\mu$ l	140,0–440,0	
<b>Mocznik</b>	80	mg/dl	20–45	H
<b>Kreatynina</b>	2,03	mg/dl	0,70–1,30	H
<b>Klirens kreatyniny (MDRD)</b>	25,66	ml/min	75,0–110,0	L
<b>Sód (Na<sup>+</sup>)</b>	141	mEq/l	137–146	
<b>Potas (K<sup>+</sup>)</b>	5,60	mEq/l	3,50–5,20	H
<b>Wapń (Ca<sup>++</sup>)</b>	4,94	mEq/l	4,50–5,50	
<b>Fosfor</b>	3,60	mg/dl	2,50–4,80	
<b>CPK</b>	368	U/L	45–300	H
<b>CK-MB</b>	17	U/L	0–39	
<b>Troponina T hs</b>	28,2	ng/l	0,0–14,1	H
<b>Kwas moczowy</b>	6,00	mg/dl	3,40–7,00	
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	5,78	%	4,60–6,50	

PLT (platelets) – płytki krwi; WBC (white blood cells) – krwinki białe; RBC (red blood cells) – krwinki czerwone; Hb – hemoglobina; HCT (hematocrit) – hematokryt; MCV (mean corpuscular volume) – średnia objętość (krwinki czerwone); MCH (mean corpuscular hemoglobin) – średnia masa hemoglobiny; MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) – średnie stężenie hemoglobiny (w krwinkach czerwonych); H (high) – wartość powyżej zakresu referencyjnego; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; L (low) – wartość poniżej zakresu referencyjnego; CPK (creatinine phosphokinase) – kinaza fosfokreatynowa; CK-MB (creatinine kinase myocardial bound) – frakcja sercowa kinazy kreatynowej; hs (high-sensitive) – oznaczana metodą wysokoczułą; HbA<sub>1c</sub> – hemoglobina glikowana

W dokonaniu takiego rozpoznania pomocne jest stwierdzenie charakterystycznych zmian w EKG. Mogą one jednak nie być obserwowane u pacjentów z wyjściowo zmienionym zapisem EKG. Patofizjologiczne zaburzenia funkcji komórek mięśniowych wywołane hiperkaliemią w grupie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (pozytywizacja potencjału czynnościowego, skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego, zwolnienie szybkości przewodzenia) nie różnią się od stwierdzanych u osób zdrowych, na ostateczny kształt zapisu EKG mogą jednak wpływać istniejące uprzednio zmiany dotyczące okresu repolaryzacji. W takich przypadkach obserwuje się tendencję do obniżenia odcinka TQ, uniesienia odcinka ST, a często także odwrócenia wcześniej ujemnych załamków T [7, 8]. Stanowi to trudność w prawidłowym rozpoznaniu. W przypadku opisywanej chorej zapis EKG przy przyjęciu nie sugerował występowania ciężkiej hiperkaliemii (9,5 mmol/l). Stwierdzone zaburzenia to jedynie nieznacznie wydłużony odstęp PQ (280 ms) oraz ujemny załamek T w odprowadzeniu I i aVL oraz dwufazowy w odprowadzeniu V6. Oceniając z kolei zapis kontrolny, obserwowano pojawienie się ujemnych załamków T nad

całą ścianą przednioboczną (I, aVL, V4–V6) i normalizację czasu trwania odstępu PQ. Stwierdzoną w pierwszym zapisie EKG u opisywanej pacjentki pseudonormalizację załamków T można więc traktować jako ekwiwalent wysokich spiczastych załamków T charakterystycznych dla osób bez choroby niedokrwiennej serca.

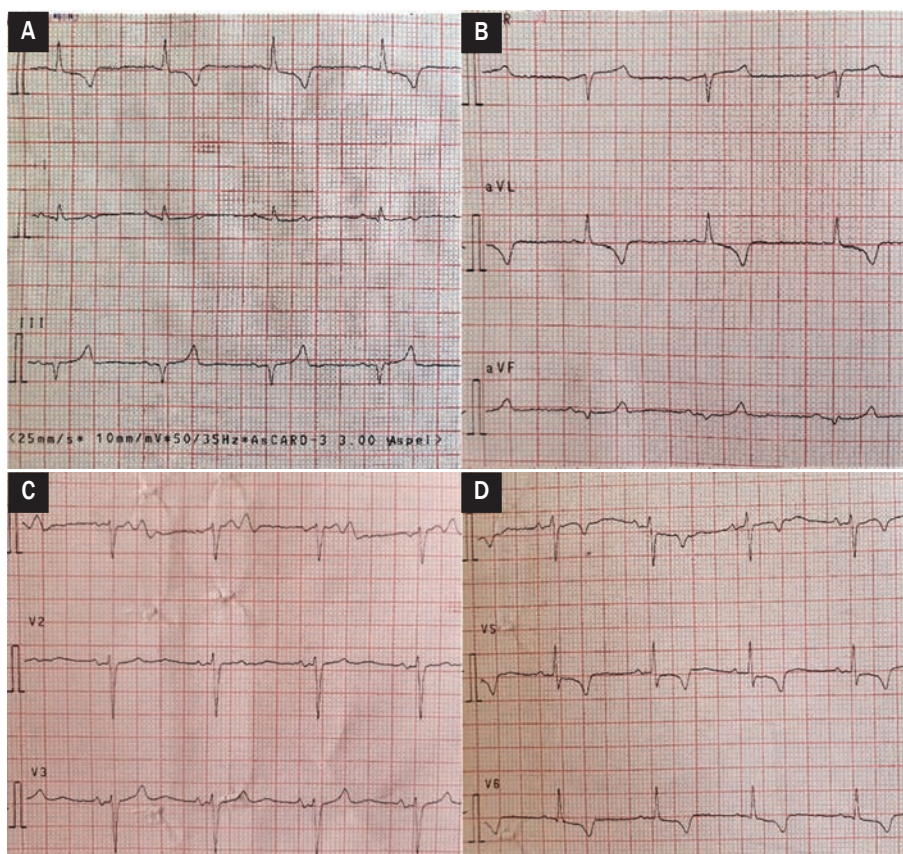
## Podsumowanie

Hiperkaliemia stanowi częste powikłanie w populacji pacjentów z CKD i ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. Jej objawy w tej grupie chorych są często niecharakterystyczne, a typowe zmiany elektrokardiograficzne mogą nie występować mimo istniejącego realnego zagrożenia życia. U pacjentów z chorobą wieńcową ekwiwalentem typowych dla hiperkaliemii zmian może być pseudonormalizacja zapisu EKG w zakresie odcinka ST i załamków T.

## Konflikt interesów

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.





Rycina 2A–D. Elektrocardiogram przy wypisaniu

### Piśmiennictwo

1. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008; 34(5): 957–962, doi: 10.1007/s00134-008-1017-8, indexed in Pubmed: 18251008.
2. Ronco C, Haapio M, House A, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(19): 1527–1539, doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
3. Zaborowski T, Dziurzyńska M, Jaroszyński A. Zespoły sercowo-nerkowe: patofizjologia, epidemiologia, postępowanie. *Forum Med Rodz.* 2013; 7(2): 67–74.
4. Palmer BF, Clegg DJ, Palmer BF, et al. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ.* 2016; 40(4): 480–490, doi: 10.1152/advan.00121.2016, indexed in Pubmed: 27756725.
5. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. *Curr Heart Fail Rep.* 2009; 6(4): 272–280, doi: 10.1007/s11897-009-0037-1, indexed in Pubmed: 19948096.
6. Tromp J, Meer Pv. Hyperkalaemia: aetiology, epidemiology, and clinical significance. *Eur Heart J.* 2019; 21(Suppl\_A): A6–A11, doi: 10.1093/eurheartj/suy028.
7. Clausen T. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiol Rev.* 2003; 83(4): 1269–1324, doi: 10.1152/physrev.00011.2003, indexed in Pubmed: 14506306.
8. Weiss JN, Qu Z, Shivkumar K. Electrophysiology of hypokalemia and hyperkalemia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017; 10(3), doi: 10.1161/CIRCEP.116.004667, indexed in Pubmed: 28314851.
9. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(2): 324–330, doi: 10.2215/CJN.04611007, indexed in Pubmed: 18235147.

# Advances in heart failure pharmacotherapy and cardio-vascular prevention: reports from The Congress of European Society of Cardiology 2020

Piotr Hamala , Jarosław D. Kasprzak 

Department of Cardiology, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

## Introduction

Due to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, this year's European Society of Cardiology (ESC) Congress was held online. Despite the changed form of the Congress, its programme did not lack interesting reports on international clinical trials completed over the past year. This year was particularly abundant in important, positive results that will probably change our practical approach to treatment. Below is a subjective selection of the most interesting results presented.

## LoDoCo2: low-dose colchicine-2

Atherosclerotic process progression, destabilization and atherosclerotic plaque rupture are associated with activation of the inflammatory process involving interleukins interleukin (IL) 1 $\beta$  and IL-18, among others. With its anti-inflammatory effect, colchicine blocks pathophysiological pathways leading to the production of these interleukins, hence the hypothesis of a beneficial effect of colchicine in chronic coronary artery disease [1]. The conducted study followed the pilot LoDoCo, which revealed that treatment with colchicine provided beneficial effects in secondary prevention of cardiovascular events, but due to the small size of the study group ( $n = 532$ ) and the lack of a double-blind sample, the results had to be confirmed in a study that provided more powerful evidence [2]. LoDoCo2 was a randomized, double-blind placebo-controlled trial that involved a total of 5,522 patients aged 35 to 82. The following inclusion criteria were applied: chronic coronary artery disease confirmed based on coronary angiography

or computed tomography (Agatston index  $> 400$  HU), lack of exacerbations of coronary artery disease for  $\geq 6$  months. The exclusion criteria included: moderate and severe renal impairment, severe heart failure, a severe valvular heart defect and a history of an adverse reaction during colchicine treatment. The patients included in the study were divided into two groups. The first group received colchicine orally, at a dose of 0.5 mg/day ( $n = 2,762$ ) and the second group received placebo ( $n = 2,760$  patients). The median follow-up time was 29 (12–64) months, and the primary composite endpoints were: myocardial revascularisation due to ischaemia, ischaemic stroke, myocardial infarction, and death from cardiovascular causes. There were 8 secondary endpoints, some of them composite. The first one, crucial, included: cardiovascular death, myocardial infarction, and ischaemic stroke. The second included myocardial infarction and myocardial revascularization due to ischaemia. The third included cardiovascular death, myocardial infarction. The other, hierarchically ranked, secondary endpoints were myocardial infarction, ischaemic stroke, death (from any cause), and death from cardiovascular causes.

The primary composite endpoint concerned 264 patients in the placebo group and 187 in the colchicine group. The risk of the occurrence of endpoint in the group treated with colchicine was significantly reduced compared to the placebo group – by 31 per cent [95 per cent confidence interval (CI): 0.57–0.83,  $p < 0.001$ ]. Similarly, a 28% decrease was observed in the case of the secondary endpoint risk (95% CI 0.57–0.92,  $p = 0.007$ ). There were no differences between groups in terms of the frequency of adverse effects in response to both treatments. In conclusion, in patients with the chronic coronary syndrome, colchicine

Address for correspondence: Piotr Hamala MD, Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Lodz, Poland, phone/fax +48 42 653 99 09, e-mail: piotrhamala@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.



added to standard treatment was safe and improved the efficacy of secondary prevention of cardiovascular events, becoming a strong candidate to be added to the palette of preventive drugs used in chronic coronary syndromes [3].

### EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced, which investigated the usefulness of empagliflozin added to standard treatment in a group of patients with heart failure and reduced ejection fraction, was a highly anticipated trial. The study group consisted of 3,730 patients from 20 countries with heart failure and left ventricular ejection fraction (EF)  $\leq 30$  per cent, or with EF  $\geq 30$  per cent with high values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). The group included patients with and without type 2 diabetes. The primary endpoint included: hospitalization due to heart failure and death from cardiovascular causes. The first secondary endpoint was the total number of hospitalizations for cardiovascular reasons during the observation and the second secondary endpoint was the rate of glomerular filtration reduction. The median observation time was 16 months. Regardless of their diabetes status, 1,863 patients were randomized into the empagliflozin group [10 mg/day *per os* (p.o.)], and 1,867 patients were receiving a placebo. In a survival curve analysis for the primary endpoint, the endpoint was reached by 462 patients in the placebo group and 361 in the study group, which meant that the risk of cardiovascular death or hospitalization due to heart failure was reduced by 25 per cent (95% CI: 0.65–0.86,  $p < 0.0001$ ). When the primary endpoints were compared separately, the risk reduction was as follows: for hospitalization for heart failure, the HR and 95% CI were 0.69 and (0.69–0.81);  $p < 0.0001$ , and for death from cardiovascular causes – 0.92 and (0.75–1.12);  $p =$  not statistically significant (NS). From the perspective of reducing the risk of endpoints, a favourable effect in the study group was also observed for secondary endpoints – in particular, a significant difference in the rate of decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR) was observed between groups. The decrease in eGFR was 4.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in the placebo group and 0.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in the study group ( $p < 0.0001$ ). The above observation corresponds with the results of the analysis of the risk of composite renal endpoint, the components of which included: eligibility for chronic dialysis, renal transplantation, as well as a profound and persistent decrease in eGFR. During the analysis of the occurrence of the above composite endpoint, it was observed that in the study group the risk decreased (HR 0.50; 95% CI: 0.32–0.77,  $p < 0.001$ ). The authors compared the above results with the results of the DAPA-HF study (a randomized double-blind study, a comparison of treatment with dapagliflozin with placebo in patients with heart failure,  $n = 2,373$ , the results

of which were presented at the European Cardiological Association Congress of 2019 in Paris [4]. Patients from EMPEROR-Reduced had lower EF  $27.7 \pm 6.0$  versus  $31.2 \pm 6.7\%$ , lower eGFR  $61.8 \pm 21.7$  versus  $66.0 \pm 19.6$  mL/min and higher NT-proBNP 1926 (1,153–3,525) versus 1,887 (1,077–3,429) pg/mL. The risk reduction for the primary endpoint in the study groups was the same in both studies (25%), but the EMPEROR-Reduced patients had a lower risk reduction of cardiovascular death than the DAPA-HF patients but a stronger risk reduction renal composite endpoint [HR and 95% CI, respectively: 0.50 (0.32–0.77) vs. 0.71 (0.44–1.16)]. These differences in survival analyses may be explained by the differences in the severity of heart failure between the study groups of both studies. Due to such aspects as the lack of homogeneity in the definition of the remaining endpoints, it is difficult to precisely compare both trials. In order to gain a more thorough understanding of the differences between empagliflozin and dapagliflozin, it would be necessary to conduct a head-to-head study of both molecules [5] – however, at present, both studies provide strong support for the inclusion of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors as useful drugs in heart failure, regardless of diabetic status.

### DAPA-CKD

Nephroprotection is an important goal of prevention therapies that is difficult to achieve. The DAPA-CKD study aimed to compare dapagliflozin treatment (10 mg p.o./day) with placebo in terms of its effect on the risk of cardiovascular and renal events in patients with chronic kidney disease. The study involved 4,304 patients in 21 countries. The median observation time was 2.4 years. The inclusion criteria were as follows: age  $> 18$  years, eGFR within the range 25–75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, albumin/creatinine ration within the range from 200 to 5,000 mg/g, tolerance for the maximum dose of angiotensin converting-enzyme inhibitor angiotensin receptor blocker (ACEI/ARB) for  $\geq 4$  weeks (if it is not contraindicated). The above group included both patients with and without type 2 diabetes.

Exclusion criteria were: diagnosis of type 1 diabetes mellitus, polycystic kidney disease, lupus nephropathy, anti-neutrophil cytoplasmic vasculitis (ANCA) and undergoing immunosuppressive therapy within 6 months before study enrollment. The study group was compared with a control group that matched it in terms of age, sex, ethnicity, distribution of type 2 diabetes, systolic blood pressure, glomerular filtration, the albumin/creatinine ratio and proportion of participants taking ACEI/ARB.

The primary composite endpoint included: permanent reduction in glomerular filtration by  $\geq 50\%$ , end-stage kidney disease, death related to kidney disease and death related to cardiovascular causes. It was reached by 312 patients in the placebo group and 197 patients receiving

dapagliflozin. In the study group, the risk of the primary composite endpoint was reduced by 39 [hazard ratio (HR) 0.61; 95% CI: 0.51–0.72,  $p < 0.001$ ].

Another element of the study was the analysis of the composite primary renal endpoint – it was defined in the same way as the previous one, but excluding death related to cardiovascular causes. The above endpoint was reached by 243 patients in the placebo group and 142 individuals in the group receiving dapagliflozin. In the study group, the relative risk in the incidence of the primary composite renal endpoint was reduced by 44% (HR 0.56; 95% CI: 0.45–0.68,  $p < 0.0001$ ).

Beneficial effects of dapagliflozin were observed in subgroups of patients with and without type 2 diabetes [HR and 95% CI, were respectively 0,64 (0.52–0.79) vs. 0.50 (0.35–0.72)  $p = 0.24$ ], which means that the diagnosis of type 2 diabetes does not affect the beneficial effects of dapagliflozin treatment.

Hospitalization due to heart failure and death due to cardiovascular causes constituted the secondary endpoint. It was achieved by 138 patients in the placebo group and 100 patients in the dapagliflozin group (HR 0.71; 95% CI: 0.55–0.92,  $p = 0.0089$ ). During the analysis of the risk of total mortality, the researchers observed that the relative risk was reduced by 31% (HR 0.69; 95% CI: 0.53–0.88,  $p = 0.0035$ ).

Dapagliflozin tolerance was not worse than that of the placebo. The proportions of discontinuation of treatment due to intolerance were 12.8% in the study group and 14.4% in the control group ( $p = 0.16$ ). In the study subgroup that included patients without type 2 diabetes, there were no episodes of hypoglycaemia. In conclusion, the study provides evidence of further benefits provided by dapagliflozin treatment, not only among patients with diabetes and heart failure but also among patients with renal disease [6].

## BRACE-CORONA

The COVID-19 pandemic motivated the world of science to rapidly collect scientific data. One of the controversies associated with the coronavirus was the fact that the membrane molecule of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Since inhibition of the renin-angiotensin system is associated with increased expression of ACE2 on the plasma membrane, at the beginning of the pandemic there were concerns about the adverse effect of ACEI/ARB on the risk and course of COVID-19. Although these concerns were not confirmed by experts [6, 7], in March Brazilian researchers designed and very quickly carried out a prospective study on the topic in question. The BRACE CORONA study aimed to clarify whether discontinuation or continuation of ACEI treatment affected the prognosis of

patients hospitalized to due COVID-19. It was a randomized study that included 659 patients. The observation time was 30 days and the mean age of patients was 55; 41 per cent of the participants were women. Inclusion criteria included: age  $\geq 18$  years, hospitalisation due to COVID-19, history of chronic use of ACEI/ARB. Exclusion criteria included: history of heart failure exacerbation within the past year, treatment with  $\geq 4$  antihypertensive medications, treatment with sacubitril/valsartan. The primary parameter analysed to assess prognosis in this group was the number of days alive and out of the hospital, calculated throughout the observation. There were no significant statistical differences in the number of days alive and days out of hospital – on average, they amounted to:  $21.9 \pm 8.0$  days in the group where ACEI/ARB was discontinued and  $22.9 \pm 7.1$  days in the group where the treatment was continued (mean ratio 0.95; 95% CI: 0.90–1.01,  $p = 0.09$ ). All-cause mortality constituted the secondary endpoint. There was no difference in the proportion of the occurrence of the above endpoint in the observed subgroups. In the group of patients who continued the ACEI/ARB treatment, all-cause mortality reached 2.8% and in the group of patients who discontinued the ACEI/ARB treatment – 2.7%, relative risk (HR 0.97; 95% CI: 0.38–2.52,  $p = 0.95$ ).

The discussion emphasized the relatively young age of the study group (mean age 55 years) as a factor that may result in differences in the prognosis of patients who are on ACEI/ARB therapy, the lack of comparison separately of the effects of therapy with each group of ACE and ARB drugs (different mechanisms of action of each drug group), and the relatively short follow-up time. In conclusion, the above study did not find evidence confirming an adverse prognostic effect of the ACEI/ARB treatment in patients hospitalized due to COVID-19 [8].

## RATE-AF

The prospective, randomized RATE-AF study was conducted to compare long-term beta-blocker and digoxin treatment in patients with sustained atrial fibrillation (AF) and symptoms of heart failure. Inclusion criteria were: age  $\geq 60$  years, sustained AF, symptoms of New York Heart Association (NYHA) class II (or higher) heart failure, and the need for the implementation of ventricular rate control treatment. Exclusion criteria were: heart rate  $< 60$ /min, history of poor tolerance for heart rate-lowering therapy, and history of diagnosed heart failure. Observation of the effects of the introduced treatment was performed with the use of the Quality-of-Life Assessment Questionnaire SF-36 (SF-36) in the 6<sup>th</sup> month of the observation. Heart rate, NYHA score and NT-proBNP levels were also assessed in the 6<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> of the observation, and quality of life left ventricular ejection fraction and incidence of adverse effects were assessed again at 12 months.

A group of 160 patients, using a minimal randomization algorithm (by sex and EHRA class), were divided into two groups, treated to achieve heart rate control with digoxin ( $n = 80$ ) or a beta-blocker (bisoprolol) ( $n = 80$ ). The mean age was  $76 \pm 8$  years; 46% of the group was female.

When the results for the primary parameter, quality of life at the 6<sup>th</sup> month of follow-up, were analysed, no differences were observed between the groups ( $p = 0.3$ ). At the 12<sup>th</sup> month follow-up, some questionnaire items indicated better quality of life among patients taking digoxin e.g., SF36-GH (general sense of health,  $p = 0.049$ ), SF36-PF (physical functioning,  $p = 0.05$ ). There was no difference in the reduction of ventricular rate. NYHA class at 12-month follow-up decreased in the digoxin group from a mean of 2.4 to 1.5, and in the beta-blocker group from 2.4 to 2.0 ( $p < 0.001$ ). NT-proBNP levels at 12-month follow-up decreased in the digoxin group from a mean of 1,095 to 960 pg/mL and increased in the beta-blocker group from 1041 to 1250 pg/mL ( $p = 0.005$ ). Left ventricular ejection fraction in the 12<sup>th</sup> month of follow-up increased in the digoxin group from an average of 56.2% to 59.7%, and in the beta-blocker group from 57.6% to 59.8% ( $p = 0.45$ ). Ejection fraction adverse effects were more frequently observed in the beta-blocker treatment group 142 cases versus 29 in the digoxin group. These data suggest a more favourable effect and greater safety of digoxin for chronic ventricular rate control therapy in patients with fixed atrial fibrillation compared with bisoprolol therapy, in contrast to current recommendations.

## EAST-AFNET 4

Despite optimal therapy in patients with AF, complications of this disease such as exacerbation of heart failure, acute coronary syndrome, and ischaemic stroke are still observed. To date, studies conducted have not proven the superiority of heart rate control over ventricular rate control [8, 9]. Given the above, the following study was designed to address the question of whether early cardiac rhythm control improves prognosis compared with typical therapy. This was a prospective, randomized study conducted in 11 Central and Western European countries (including Poland). Inclusion criteria were:  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ , the occurrence of ECG-documented AF attack  $\leq 1$  year. Patients were randomized to two treatment strategies. The first strategy (early rhythm control,  $n = 1,395$ ) consisted of early initiation of antiarrhythmic drugs, anticoagulation, or early eligibility for AF ablation, and, in the event of a recurrent AF attack, eligibility for repeat ablation or modification of antiarrhythmic pharmacotherapy. In the second group ( $n = 1,394$ ), heart rate control was implemented only for symptomatic patients previously receiving optimal heart rate control therapy.

The primary endpoint was composite and included worsening heart failure, acute coronary syndrome, stroke, and cardiovascular death. The second item spent assessed was the number of days in the hospital per year.

The median follow-up was 5.1 (3.8–6.4) years. The primary endpoint was reached by 249 patients in the early rhythm control strategy group and 316 patients in the second group. A serious adverse event occurred in 68 (4.9%) patients in the early rhythm control strategy group compared to 19 (1.4%) patients in the other group ( $p < 0.001$ ). Stroke occurred in 40 (2.9%) patients in the early rhythm control strategy group, compared to 62 patients (4.4%) in the second group ( $p = 0.03$ ) [10].

When comparing the groups in terms of the number of nights spent in the hospital, no differences were observed. Patients in the early cardiac rhythm control strategy group spent an average of  $5.8 \pm 22$  nights in the hospital and  $5.1 \pm 15$  nights in the other group [odds ratio (OR) 1.08; 99% CI: 0.92–1.28]. After two years of follow-up, more patients maintained sinus rhythm in the early rhythm control strategy group 82.1% versus 60.5% (OR 3.13; 95% CI: 2.55–3.84). No difference was observed between the groups in European Heart Rhythm Association (EHRA) class; 74.3% of patients in the early rhythm control strategy group and 72.6% in the second group were classified as EHRA class I (OR 1.14; 95% CI: 0.93–1.40). There was also no documented significant change in left ventricular ejection fraction values in the first and second groups ( $1.5 \pm 9.8\%$  vs.  $0.8 \pm 9.8\%$ , OR 0.23; 95% CI: 0.46–0.91).

In conclusion, the EAST-AFNET 4 trial indicates a group of patients in whom we can think of a better preventive effect based on a rhythm control strategy using early AF ablation — it provided a better prognosis than ventricular rate control and was safe at the same time.

The first online ESC Congress will therefore be remembered not only for its pandemic-altered format but, in the authors' view, also for a large number of significant clinical trials with anticipated direct impact on management guidelines for such common conditions as heart failure, chronic coronary syndromes, and atrial fibrillation.

## References

1. Imazio M, Andreis A, Brucato A, et al. Colchicine for acute and chronic coronary syndromes. *Heart*. 2020; 106(20): 1555–1560, doi: 10.1136/heartjnl-2020-317108, indexed in Pubmed: 32611559.
2. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(4): 404–410, doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027, indexed in Pubmed: 23265346.
3. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020; 383(19): 1838–1847, doi: 10.1056/NEJMoa2021372, indexed in Pubmed: 32865380.

4. McMurray JV, Solomon S, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381(21): 1995–2008, doi: 10.1056/nejmoa1911303.
5. Packer M, Butler J, Filippatos G, et al. Evaluation of the effect of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(10): 1270–1278, doi: 10.1002/ejhf.1536.
6. Heerspink H, Stefansson B, Chertow G, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; 35(2): 274–282, doi: 10.1093/ndt/gfz290, indexed in Pubmed: 32030417.
7. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020; 126(10): 1456–1474, doi: 10.1161/CIRCRES-AHA.120.317015, indexed in Pubmed: 32264791.
8. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) (October 8, 2021).
9. Lopes RD, Macedo AV, de Barros E Silva PG, et al. BRACE CORONA investigators. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) – the BRACE CORONA Trial. *Am Heart J.* 2020; 226: 49–59, doi: 10.1016/j.ahj.2020.05.002, indexed in Pubmed: 32502882.
10. Packer DL, Mark D, Robb R, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation. *JAMA.* 2019; 321(13): 1261–1274, doi: 10.1001/jama.2019.0693, indexed in Pubmed: 30874766.
11. Nattel S, Guasch E, Savelieva I, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J.* 2014; 35(22): 1448–1456, doi: 10.1093/eurheartj/ehu028, indexed in Pubmed: 24536084.
12. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2020; 383(14): 1305–1316, doi: 10.1056/NEJMoa2019422, indexed in Pubmed: 32865375.

# Postępy farmakoterapii w niewydolności serca i prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego – doniesienia z internetowej edycji Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2020

Piotr Hamala , Jarosław D. Kasprzak 

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Hamala P, Kasprzak JD. Advances in heart failure pharmacotherapy and cardio-vascular prevention: reports from The Congress of European Society of Cardiology 2020. *Folia Cardiol.* 2021; 16(5): 348–352. DOI: 10.5603/FC.2021.0050.

Należy cytować wersję pierwotną

## Wstęp

Ze względu na pandemię choroby koronawirusowej (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) tegoroczny Kongres Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) przybrał formę elektroniczną. Mimo zmienionej formy nie zabrakło w programie interesujących doniesień o zakończonych w ostatnim roku międzynarodowych badaniach klinicznych. W tym roku szczególnie obfitowały one w ważne, pozytywne wyniki, które najprawdopodobniej zmienią praktyczne podejście do terapii. Poniżej przedstawiono subiektywną selekcję najciekawszych z zaprezentowanych wyników.

## LoDoCo2 – low-dose-colchicine-2

Progresja procesu miażdżycowego, destabilizacja i pęknięcie blaszki miażdżycowej są związane z aktywacją procesu zapalnego, w której uczestniczą między innymi interleukiny IL-1 $\beta$  i IL-18. Kolchicina, działając przeciwzapalnie, blokuje szlaki patofizjologiczne prowadzące do produkcji tych interleukin, stąd hipoteza o korzystnym działaniu kolchicyny w przewlekłej chorobie wieńcowej [1]. Wykonane badanie było konsekwencją przeprowadzonego wcześniej pilotowego badania LoDoCo, podczas którego obserwowano korzystne efekty terapii kolchicyną w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo naczyniowych, ale ze względu na niezbyt liczną badaną grupę (n = 532) i protokół niezakładający podwójnie zaślepionej próby

wyniki wymagały jeszcze potwierdzenia w badaniu dostarczającym dowodów o większej sile [2]. Badanie LoDoCo2 było to randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie obejmujące łącznie 5522 pacjentów w wieku 35–82 lat. Kryteria włączenia stanowiły: przewlekła choroba wieńcowa, potwierdzona metodą koronarografii lub tomografii komputerowej (wskaźnik Agatstona > 400 jH.), brak zaostrzeń choroby wieńcowej przez co najmniej 6 miesięcy. Kryteriami wyłączenia były umiarkowana i ciężka niewydolność nerek, ciężka niewydolność serca, ciężka wada zastawek serca i wystąpienie niepożądanego reakcji podczas terapii kolchicyną w wywiadzie. Włączonych do badania pacjentów podzielono na dwie grupy. Pierwsza grupa przyjmowała kolchicynę w dawce doustnej 0,5 mg/dobę (n = 2762), a druga – placebo (n = 2760 pacjentów). Mediana czasu obserwacji wynosiła 29 (12–64) miesięcy, a pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmował: rewaskularyzację mięśnia sercowego z powodu niedokrwienia, niedokrwienno udar mózgu, zawał serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Drugorzędowych punktów końcowych było 8, część z nich złożona. W skład pierwszego, kluczowego, wchodziły: zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, niedokrwienno udar mózgu. Drugi zawierał zawał serca i rewaskularyzację mięśnia sercowego spowodowaną niedokrwieniem. W skład trzeciego wchodziły zgon sercowo-naczyniowy i zawał serca. Kolejnymi, hierarchicznie uporządkowanymi drugorzędowymi punktami końcowymi były zawał serca,

Adres do korespondencji: lek. Piotr Hamala, Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kniaźewicza 1/5, 91–347 Łódź, tel./faks +48 42 653 99 09, e-mail: piotrhamala@gmail.com



udar niedokrwienny mózgu, zgon (z jakiegokolwiek przyczyny) i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy osiągnięto u 264 pacjentów w grupie przyjmującej placebo i 187 w grupie leczonej kolchicyną. Ryzyko wystąpienia punktu końcowego w grupie leczonej kolchicyną w porównaniu z grupą przyjmującą placebo było znamienne zmniejszone – o 31% (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,57–0,83;  $p < 0,001$ ). Podobnie obserwowano zmniejszenie o 28% ryzyka wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego (95% CI: 0,57–0,92;  $p = 0,007$ ). Nie stwierdzono między grupami różnic pod względem częstotliwości występowania niepożądanych efektów obu terapii. Podsumowując, u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym kolchicyna dodana do standardowego leczenia była bezpieczna i poprawiała skuteczność prewencji wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych, stając się mocnym kandydatem do uzupełnienia palety leków prewencyjnych stosowanych w przewlekłych zespołach wieńcowych [3].

## EMPEROR-Reduced

Bardzo oczekiwanym badaniem było EMEROR-Reduced służące testowaniu użyteczności stosowania empagliflozyny dodanej do standardowego leczenia w grupie pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*). Badaną grupę stanowiło 3730 pacjentów z 20 krajów z niewydolnością serca i LVEF mniejszą lub równą 30% lub z EF większą lub równą 30% przy współwystępowaniu wysokich wartości N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*). W grupie znajdowali się zarówno chorzy na cukrzycę typu 2, jak i pacjenci bez rozpoznanej cukrzycy typu 2. Pierwszorzędowym punktem końcowym były hospitalizacja z powodu niewydolności serca i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pierwszy drugorzędowy punkt końcowy stanowiła całkowita liczba hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w trakcie obserwacji, a drugi drugorzędowym punktem końcowym – tempo obniżania filtracji kłębuszkowej. Mediana czasu obserwacji wynosiła 16 miesięcy. Niezależnie od statusu cukrzycy do grupy leczonej empagliflozyną objęto randomizacją 1863 pacjentów (10 mg/d. doustnie [*p.o.*, *per os*]), a 1867 pacjentów otrzymywało placebo. W analizie krzywych przeżycia dla pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie przyjmującej placebo 462 pacjentów osiągnęło punkt końcowy, a w grupie badanej 361, co oznaczało 25-procentowe obniżenie ryzyka wystąpienia zgonu krążeniowego lub hospitalizacji spowodowanej niewydolnością serca (95% CI: 0,65–0,86;  $p < 0,0001$ ). Gdy pierwszorzędowe punkty końcowe porównywano osobno, to redukcja ryzyka ich wystąpienia przedstawiała się następująco: dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca współczynnik ryzyka

(HR, *hazard ratio*) i 95-proc. CI wynosiły 0,69 i 0,69–0,81;  $p < 0,0001$ , a dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – 0,92 i 0,75–1,12;  $p$  nieistotne statystycznie (NS). Korzystny efekt w grupie badanej, z punktu widzenia redukcji ryzyka wystąpienia punktów końcowych, obserwowano również dla punktów drugorzędowych – w szczególności wystąpiła istotna różnica w tempie spadku współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) między grupami. W grupie przyjmującej placebo spadek eGFR wynosił 4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a w grupie badanej 0,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ). Powyższa obserwacja koresponduje z wynikami analizy ryzyka wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego, którego elementy składowe stanowiły kwalifikacja do przewlekłej dializy, przeszczepienie nerki oraz głęboki i utrwalony spadek eGFR. Podczas analizy wystąpienia powyższego złożonego punktu końcowego obserwowano obniżenie ryzyka w badanej grupie (HR 0,50; 95% CI: 0,32–0,77;  $p < 0,001$ ). Autorzy porównali powyższe wyniki z wynikami badania DAPA-HF (randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie; porównanie terapii dapagliflozyną z placebo w populacji pacjentów z niewydolnością serca,  $n = 2373$ , którego wyniki zaprezentowano na Kongresie ESC w Paryżu w 2019 r.) [4]. Pacjenci z EMEROR-Reduced charakteryzowali się niższą LVEF  $27,7 \pm 6,0$  w porównaniu z  $31,2 \pm 6,7\%$ , niższym eGFR  $61,8 \pm 21,7$  w porównaniu z  $66,0 \pm 19,6$  ml/min i wyższym stężeniem NT-proBNP 1926 (1153–3525) w porównaniu z 1887 (1077–3429) pg/ml. Redukcja ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego w badanych grupach była taka sama w obu badaniach (25%), ale pacjenci z badania EMEROR-Reduced charakteryzowali się mniejszą redukcją ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych niż pacjenci z badania DAPA-HF, ale znacznie większym obniżeniem ryzyka wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego (HR i 95% CI odpowiednio 0,50 i 0,32–0,77 vs. 0,71 i 0,44–1,16). Te różnice w analizach przeżycia mogą być tłumaczone różnicą w stopniu zaawansowania ciężkości niewydolności serca między badanymi grupami w obu badaniach. Trudno precyzyjnie porównywać obie próby między innymi z powodu niejednorodności w zdefiniowaniu pozostałych punktów końcowych. Dokładniejsze poznanie różnic między empagliflozyną i dapagliflozyną wymagałoby przeprowadzenia badania *head-to-head* obu cząsteczek [5], obecnie jednak oba te badania dają silny asumpt do zaliczenia inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2, *sodium-glucose co-transporter 2*) jako użytecznych leków w niewydolności serca niezależnie od statusu cukrzycowego.

## DAPA-CKD

Ważnym i trudnym do osiągnięcia celem terapii prewencyjnych jest nefroprotekcja. Celem badania DAPA-CKD było

porównanie terapii dapagliflozyną (10 mg/d. p.o.) z podaniem placebo pod względem wpływu na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W badaniu uczestniczyło 4304 pacjentów z 21 krajów. Mediana czasu obserwacji wynosiła 2,4 roku. Kryteria włączenia stanowiły: wiek ponad 18 lat, eGFR w przedziale 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wskaźnik albumina/kreatynina w zakresie 200–5000 mg/g, tolerowanie maksymalnej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny/inhibitora receptora angiotensyny (ACEI/ARB [angiotensin converting-enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker]) przez co najmniej 4 tygodnie (jeśli nie przeciwwskazany). W powyższej grupie znajdowali się zarówno chorzy na cukrzycę typu 2, jak pacjenci bez rozpoznania cukrzycy typu 2.

Kryteriami wyłączenia były rozpoznania cukrzycy typu 1, wielotorbielowatości nerek, nefropatii toczniowej, zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) i przebieg terapii immunosupresyjnej w ciągu 6 miesięcy przed planowanym włączeniem do badania. Grupę badaną porównano z grupą kontrolną, dopasowaną pod względem wieku, płci, pochodzenia etnicznego, proporcji rozpoznań cukrzycy typu 2, skurczowego ciśnienia tętniczego, przesączania kłębuszkowego, wskaźnika albumina/kreatynina i odsetka uczestników przyjmujących ACEI/ARB.

Pierwszorządowy złożony punkt końcowy obejmował: trwałe zmniejszenie przesączania kłębuszkowego o co najmniej 50%, schyłkową chorobę nerek, zgon związany z chorobą nerek i zgon związany z przyczynami sercowo-naczyniowymi. Osiągnęło go 312 uczestników w grupie otrzymującej placebo i 197 w grupie przyjmującej dapagliflozynę. Badana grupa charakteryzowała się 39-procentową redukcją ryzyka wystąpienia pierwszorządowego złożonego punktu końcowego (HR 0,61; 95% CI: 0,51–0,72;  $p < 0,0001$ ).

Kolejnym elementem była analiza złożonego nerkowego pierwszorządowego punktu końcowego, który zdefiniowano tak samo jak poprzedni, ale z wyłączeniem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Powyższy punkt końcowy osiągnęło 243 uczestników w grupie otrzymującej placebo i 142 w grupie przyjmującej dapagliflozynę. Badana grupa charakteryzowała się 44-procentową redukcją ryzyka względnego (HR 0,56; 95% CI: 0,45–0,6;  $p < 0,0001$ ) częstości występowania pierwszorządowego nerkowego złożonego punktu końcowego.

Korzystny efekt dapagliflozyny obserwowano w podgrupach zarówno chorych na cukrzycę typu 2, jak i bez rozpoznanej cukrzycy typu 2 (HR i 95% CI wynosiły odpowiednio 0,64 i 0,52–0,79 vs. 0,50 i 0,35–0,72;  $p = 0,24$ ), co oznacza, że rozpoznanie cukrzycy typu 2 nie wpływa na korzystne efekty terapii dapagliflozyną.

Drugorzędowy punkt końcowy obejmował hospitalizację z powodu niewydolności serca i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. W grupie przyjmującej placebo osiągnęło go 138 pacjentów, a w grupie leczonej dapagliflozyną

– 100 pacjentów (HR 0,71; 95% CI: 0,55–0,92;  $p = 0,0089$ ). Podczas analizy ryzyka śmiertelności całkowitej obserwowano 31-procentową redukcję ryzyka względnego (HR 0,69; 95% CI: 0,53–0,88;  $p = 0,0035$ ).

Tolerancja dapagliflozyny nie była gorsza niż tolerancja preparatu placebo. Proporcje dyskontynuacji terapii z powodu nietolerancji wynosiły 12,8% w grupie badanej i 14,4% w grupie kontrolnej ( $p = 0,16$ ). W badanej podgrupie bez cukrzycy typu 2 epizody hipoglikemii nie wystąpiły. Podsumowując, badanie dostarcza dowodów na kolejne korzyści terapii dapagliflozyną nie tylko wśród pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca, ale też w grupie pacjentów z chorobą nerek [6].

## BRACE-CORONA

Pandemia COVID-19 zmotywowała świat nauki do błyskawicznego gromadzenia danych naukowych. Jedną z kontrowersji związanych z koronawirusem był fakt, że błonowa cząsteczka enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2, *angiotensin-converting enzyme 2*) jest receptorem, do którego powinowactwo wykazuje SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Inhibicja układu renina–angiotensyna wiąże się ze zwiększoną ekspresją ACE2 na błonie komórkowej, w związku z czym na początku pandemii pojawiły się obawy o niekorzystny wpływ ACEI/ARB na ryzyko i przebieg infekcji COVID-19. Chociaż obawy te nie potwierdziły się w stanowiskach eksperckich [6, 7], to brazylijscy badacze zaprojektowali w marcu i błyskawicznie zrealizowali prospektywne badanie z zakresu tej tematyki. Badanie BRACE-CORONA miało umożliwić wyjaśnienie, czy odstawianie bądź kontynuacja terapii ACEI wpływa na rokowanie pacjentów hospitalizowanych z powodu infekcji SARS-CoV-2. Było to randomizowane badanie, do którego włączono 659 pacjentów. Czas obserwacji wynosił 30 dni, a średnia wieku pacjentów 55 lat; 41% grupy stanowiły kobiety. Do kryteriów włączenia zaliczono: wiek co najmniej 18 lat, hospitalizację z powodu COVID-19, wywiad przewlekłego stosowania ACEI/ARB. Kryteria wyłączenia stanowiły: wywiad zaostżenia niewydolności serca w ostatnim roku, terapia co najmniej 4 lekami hipotensyjnymi, terapia sakubitrilem/walsartanem. Podstawowym parametrem, analizowanym w celu oceny rokowania w tej grupie, była obliczona w toku obserwacji liczba dni do zgonu i liczba dni spędzonych poza szpitalem (*number of days alive and out of hospital*). Nie obserwowano istotnych różnic statystycznych pod względem liczby przeżytych dni i dni poza szpitalem – średnio wynosiły one  $21,9 \pm 8,0$  dni w grupie, w której ACEI/ARB odstawiono, i  $22,9 \pm 7,1$  dni w grupie, w której kontynuowano terapię (*mean ratio* 0,95; 95% CI: 0,90–1,01;  $p = 0,09$ ). Drugorzędowym punktem końcowym była śmiertelność ze wszystkich przyczyn. Nie ujawniono różnicy w proporcji występowania powyższego punktu końcowego w obserwowanych podgrupach. W grupie kontynuującej

terapię ACEI/ARB śmiertelność z wszystkich przyczyn wynosiła 2,8%, a w grupie nieprzyjmującej ACEI/ARB – 2,7%, ryzyko względne (HR i 95% CI: 0,97 i 0,38–2,52;  $p = 0,95$ ).

W dyskusji podkreślono stosunkowo młody wiek badanej grupy (średnia wieku 55 lat) jako czynnik, który może powodować różnice w rokowaniu pacjentów poddanych terapii ACEI/ARB, brak porównania osobno efektów terapii lekami z każdej z grup – ACEI i ARB (różne mechanizmy działania każdej grupy leków) – oraz stosunkowo krótki czas obserwacji. Podsumowując, w powyższym badaniu nie znaleziono dowodów na niekorzystny rokowniczo wpływ terapii ACEI/ARB u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 [8].

## RATE-AF

Prospektywne, randomizowane badanie RATE-AF przeprowadzono w celu porównania długoterminowej terapii beta-adrenolitykiem i digoksyną u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) i objawami niewydolności serca. Kryteriami włączenia były: wiek co najmniej 60 lat, utrwalone AF, objawy niewydolności serca w II lub wyższej klasie według *New York Heart Association* (NYHA) oraz potrzeba wdrożenia terapii kontroli częstości komór. Kryteriami wyłączenia były: częstość rytmu serca poniżej 60/min, wywiad złej tolerancji terapii obniżającej częstość rytmu serca, wywiad rozpoznanej niewydolności serca. Obserwację efektów wprowadzonych interwencji przeprowadzono za pośrednictwem kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 (*Quality-of-Life Assessment Questionnaire SF-36*) w 6. miesiącu obserwacji. W 6. i 12. miesiącu obserwacji oceniono również: częstość rytmu serca, skalę według NYHA, stężenie NT-proBNP, a w 12. miesiącu ponownie jakość życia, LVEF i występowanie działań niepożądanych.

Grupę 160 pacjentów, przy użyciu algorytmu minimalnej randomizacji (wg płci i klasy wg *European Heart Rhythm Association* [EHRA]), podzielono na dwie grupy leczone w celu uzyskania kontroli częstości rytmu serca digoksyną ( $n = 80$ ) lub beta-adrenolitykiem (bisoprolol) ( $n = 80$ ). Średnia wieku wynosiła  $76 \pm 8$  lat, 46% grupy stanowiły kobiety.

Podczas analizy wyników dla podstawowego parametru, czyli jakości życia w 6. miesiącu obserwacji, nie obserwowano różnic między grupami ( $p = 0,3$ ). W 12. miesiącu obserwacji niektóre elementy kwestionariusza wskazywały na lepszą jakość życia wśród pacjentów przyjmujących digoksynę, na przykład SF36-GH (ogólne poczucie zdrowia;  $p = 0,049$ ), SF36-PF (funkcjonowanie fizyczne;  $p = 0,05$ ). Nie ujawniono różnic w redukcji częstości rytmu komór. Klasa według NYHA w 12. miesiącu obserwacji obniżyła się w grupie leczonej digoksyną ze średnio 2,4 do 1,5, a w grupie leczonej beta-adrenolitykiem – z 2,4 do 2,0 ( $p < 0,001$ ). Stężenie NT-proBNP w 12. miesiącu

obserwacji obniżyło się w grupie leczonej digoksyną ze średnio 1095 do 960 pg/ml, a w grupie leczonej beta-adrenolitykiem wzrosło z 1041 do 1250 pg/ml ( $p = 0,005$ ). Frakcja wyrzutowa lewej komory w 12. miesiącu obserwacji wzrosła w grupie leczonej digoksyną ze średnio 56,2% do 59,7%, a w grupie leczonej beta-adrenolitykiem – z 57,6% do 59,8% ( $p = 0,45$ ). Działania niepożądane częściej obserwowano w grupie leczonej beta-adrenolitykiem (142 przypadki) niż w grupie leczonej digoksyną (29 przypadków). Powyższe dane sugerują korzystniejszy efekt i większe bezpieczeństwo stosowania digoksyny w przewlekłej terapii kontroli częstości komór u pacjentów z utrwalonym AF niż terapii bisoprololem, w przeciwieństwie do obowiązujących obecnie zaleceń.

## EAST-AFNET 4

Mimo prowadzenia optymalnej terapii u pacjentów z AF wciąż obserwuje się powikłania tej choroby, takie jak: zaostrenie niewydolności serca, ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny mózgu. W przeprowadzonych do tej pory badaniach nie udowodniono przewagi kontroli rytmu serca nad kontrolą częstości komór [8, 9]. Wobec powyższego, zaprojektowano badanie EAST-AFNET 4 w celu odpowiedzi na pytanie, czy wczesna kontrola rytmu serca poprawia rokowanie w porównaniu z typową terapią. Było to prospektywne, randomizowane badanie przeprowadzone w 11 krajach Europy Środkowej i Zachodniej (w tym w Polsce). Kryteria włączenia stanowiły: co najmniej 2 pkt. w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, wystąpienie udokumentowanego w elektrokardiogramie (EKG) napadu AF krócej niż przed rokiem. Pacjentów objęto randomizacją do dwóch strategii terapii. Pierwsza strategia (wczesnej kontroli rytmu,  $n = 1395$ ) polegała na wczesnym włączaniu leków przeciwararytmicznych, antykoagulacji lub wczesnej kwalifikacji do ablacji AF, a w przypadku ponownego napadu AF – kwalifikacji do powtórnej ablacji albo modyfikacji farmakoterapii przeciwararytmicznej. W drugiej grupie ( $n = 1394$ ) kontrolę rytmu serca wdrażano tylko u pacjentów z objawami, do tej pory poddawanych optymalnej terapii kontrolującej częstość rytmu serca.

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony; w jego skład wchodziły zaostrenie niewydolności serca, ostry zespół wieńcowy, udaru mózgu i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Drugim ocenianym elementem była liczba dni spędzonych w szpitalu w przeliczeniu na lata.

Mediana obserwacji wynosiła 5,1 (3,8–6,4) roku. Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnęło 249 pacjentów z grupy wczesnej strategii kontroli rytmu oraz 316 pacjentów z drugiej grupy. Poważne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 68 (4,9%) pacjentów w grupie wczesnej strategii kontroli rytmu, w porównaniu z 19 (1,4%) pacjentami z drugiej grupy ( $p < 0,001$ ). Udar mózgu wystąpił u 40 (2,9%) pacjentów w grupie wczesnej strategii kontroli

rytmu, w porównaniu z 62 pacjentów (4,4%) w grupie drugiej ( $p = 0,03$ ) [10].

Porównując grupy pod względem liczby nocy spędzonych w szpitalu, nie obserwowano różnic. W grupie wczesnej strategii kontroli rytmu serca pacjenci spędzili w szpitalu średnio  $5,8 \pm 22$  noce, a w drugiej grupie –  $5,1 \pm 15$  nocy (iloraz szans [OR, *odds ratio*] i 99% CI: 1,08 i 0,92–1,28). Po 2 latach obserwacji więcej pacjentów utrzymywało rytm zatokowy w grupie wczesnej strategii kontroli rytmu – 82,1% w porównaniu z 60,5% (OR i 95% CI: 3,13 i 2,55–3,84). Nie obserwowano różnicy między grupami w klasie według EHRA; 74,3% pacjentów w grupie wczesnej strategii kontroli rytmu i 72,6% w drugiej grupie było zakwalifikowanych do I klasy według EHRA (OR i 95% CI: 1,14 i 0,93–1,40). Nie udokumentowano też istotnej zmiany LVEF w pierwszej i drugiej grupie ( $1,5 \pm 9,8\%$  vs.  $0,8 \pm 9,8\%$ ; OR i 95% CI: 0,23 i 0,46–0,91).

W podsumowaniu należy podkreślić, że badanie EAST-AFNET 4 pozwala zidentyfikować grupę pacjentów, u których można myśleć o lepszych efektach prewencyjnych dzięki strategii kontroli rytmu z użyciem wczesnej ablacji AF – zapewniała ona lepsze rokowanie niż kontrola częstości rytmu komór, a zarazem była bezpieczna.

## Podsumowanie

Pierwszy internetowy kongres ESC zostanie zatem zapamiętany nie tylko z powodu zmienionej przez pandemię formy, ale – w opinii autorów – także ze względu na dużą liczbę znaczących badań klinicznych, o przewidywanym bezpośrednim wpływie na wytyczne postępowania w tak częstych jednostkach chorobowych, jak niewydolność serca, przewlekłe zespoły wieńcowe czy AF.

## Piśmiennictwo

- Imazio M, Andreis A, Brucato A, et al. Colchicine for acute and chronic coronary syndromes. *Heart*. 2020; 106(20): 1555–1560, doi: 10.1136/heartjnl-2020-317108, indexed in Pubmed: 32611559.
- Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(4): 404–410, doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027, indexed in Pubmed: 23265346.
- Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020; 383(19): 1838–1847, doi: 10.1056/NEJMoa2021372, indexed in Pubmed: 32865380.
- McMurray JV, Solomon S, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381(21): 1995–2008, doi: 10.1056/nejmoa1911303.
- Packer M, Butler J, Filippatos G, et al. Evaluation of the effect of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(10): 1270–1278, doi: 10.1002/ehf.1536.
- Heerspink H, Stefansson B, Chertow G, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35(2): 274–282, doi: 10.1093/ndt/gfz290, indexed in Pubmed: 32030417.
- Ghebawli M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020; 126(10): 1456–1474, doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.120.317015, indexed in Pubmed: 32264791.
- Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) (October 8, 2021).
- Lopes RD, Macedo AV, de Barros E Silva PG, et al. BRACE CORONA investigators. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) – the BRACE CORONA Trial. *Am Heart J*. 2020; 226: 49–59, doi: 10.1016/j.ahj.2020.05.002, indexed in Pubmed: 32502882.
- Packer DL, Mark D, Robb R, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation. *JAMA*. 2019; 321(13): 1261–1274, doi: 10.1001/jama.2019.0693, indexed in Pubmed: 30874766.
- Nattel S, Guasch E, Savelieva I, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J*. 2014; 35(22): 1448–1456, doi: 10.1093/eurheartj/ehu028, indexed in Pubmed: 24536084.
- Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020; 383(14): 1305–1316, doi: 10.1056/NEJMoa2019422, indexed in Pubmed: 32865375.





**Od ponad 25 lat aktywnie uczestniczymy  
w rozwoju nauki i edukacji medycznej**



wydajemy ponad 1200  
publikacji oraz broszur



wydajemy  
ponad 40 czasopism



organizujemy ponad  
180 konferencji rocznie



udostępniamy ponad  
8000 godzin filmów edukacyjnych



prowadzimy ponad  
40 serwisów internetowych

**Zapraszamy do zapoznania się z różnorodną ofertą produktów  
proponowanych przez Via Medica już teraz!**

**[www.viamedica.pl](http://www.viamedica.pl)**

**Znajdź nas na**





# Kieszonkowe wytyczne ESC



## Aplikacja mobilna Kieszonkowe wytyczne ESC

- ❑ Wszystkie wytyczne od 2014 roku dostępne w jednym miejscu
- ❑ Bieżąca aktualizacja o nowo ukazujące się wytyczne ESC
- ❑ Możliwość korzystania przy łóżku pacjenta
- ❑ Łatwa nawigacja
- ❑ Możliwość tworzenia zakładek z wybranymi przez użytkownika zagadnieniami
- ❑ Możliwość skalowania tekstu



**Aplikacja dostępna bezpłatnie  
dla wszystkich użytkowników:**



21-0050.019.005



BEZPŁATNE UCZESTNICTWO

PATRONAT



# X Forum Chorób Sercowo-Naczyniowych z Lipidologią 2022



PRZEWODNICZĄCY KOMITETU NAUKOWEGO:

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

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

VIRTUAL MEETING



10 lat z Forum!

Terminy spotkań:

- GDAŃSK 11.03.2022
- KATOWICE 12.03.2022
- KRAKÓW 18.03.2022
- BYDGOSZCZ 19.03.2022
- POZNAŃ 25.03.2022
- OLSZTYN 26.03.2022
- KIELCE 13.05.2022
- LUBLIN 14.05.2022
- WARSZAWA 30.09.2022
- BIAŁYSTOK 01.10.2022
- WROCŁAW 07.10.2022
- ŁÓDŹ 08.10.2022

[www.forum.viamedica.pl](http://www.forum.viamedica.pl)

ORGANIZATOR



PARTNER



PATRONAT MEDIALNY



21-0658.001.002

Virtual Meeting jest 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.).