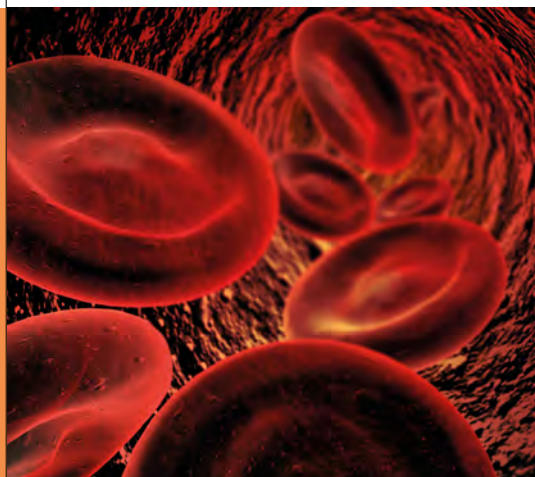


Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2023, tom 20, nr 4, strony 145-200

**Wytyczne ESH 2023 przez pryzmat nowości***ESH 2023 guidelines through the prism of what's new*

Stanisław Surma, Krzysztof Narkiewicz

Niewydolność serca a niewydolność nerek*Heart failure and renal insufficiency*

Oliwia Warmusz, Andrzej Karmański, Michał Jurkiewicz i wsp.

Ranolazyna*Ranolazine*

Łukasz Kołtowski

Związane z wiekiem zmiany w echokardiografii*Echocardiography of the aging heart and aorta*

Emil Dadański, Katarzyna Góra, Marek Rajzer, Agnieszka Olszanańska

Ocena i następstwa nieprawidłowej masy ciała*Assessment and consequences of abnormal body weight*

Stanisław Surma, Jarosław D. Kasprzak

nadciśnienie tętnicze praktycznie

XXII KONFERENCJA PISM PTNT

arterial
hypertension

nadciśnienie
tętnicze
W P R A K T Y C E

Łódź, 10–11 maja 2024 roku

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego:

*dr hab. n. med. Jacek Wolf,
dr hab. n. med. Arkadiusz Niklas*

www.ntkonf.viamedica.pl



ORGANIZATOR

Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

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

Redaktor Naczelny

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

Zastępca Redaktora Naczelnego

Dr n. med. Anna Szyndler (Gdańsk)

Rada Naukowa

Prof. dr hab. n. med. Marcin Adamczak (Katowice)
Prof. dr hab. n. med. Rafał Baranowski (Warszawa)
Dr hab. n. med. Marcin Barylski, prof. UM w Łodzi (Łódź)
Prof. dr hab. n. med. Rafał Dąbrowski (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida (Lublin)
Prof. dr hab. n. med. Marcin Fijałkowski (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Mariusz Gąsior (Zabrze)
Prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki (Kraków)
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński (Lublin)
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus (Zabrze)
Prof. dr hab. n. med. Jarosław D. Kasprzak (Łódź)

Prof. dr hab. n. med. Kalina Kawecka-Jaszcz (Kraków)
Prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz (Warszawa)
Dr hab. n. med. Agnieszka Olszanecka, prof. UJ (Kraków)
Prof. dr hab. n. med. Aleksander Prejbisz (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Janusz Siebert (Gdańsk)
Dr hab. n. med. Bożena Szyguła-Jurkiewicz, prof. SUM (Zabrze)
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski (Poznań)
Prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka (Szczecin)
Prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon (Kielce)
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Zapolski (Lublin)
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Zdrojewski (Gdańsk)

Honorowi Doradcy Rady Naukowej

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Lech Półoński (Zabrze)

Asystent Rady Naukowej

Stanisław Surma (Katowice)

Redaktor prowadząca: Joanna Gajkowska (Gdańsk)

Redaktorzy działów

CHOROBA WIEŃCOWA

Dr hab. n. med. Agnieszka Olszanecka, prof. UJ (Kraków)

DIABETOKARDIOLOGIA

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

EKG W PRAKTYCE

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

FARMAKOTERAPIA CHORÓB UKŁADU KRĄŻENIA

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

KARDIOCHIRURGIA

Prof. dr hab. n. med. Michał O. Zembala (Katowice)

KLINICZNA INTERPRETACJA WYNIKÓW BADAŃ

Prof. dr hab. n. med. Marcin Fijałkowski (Gdańsk)

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

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

NEFROKARDIOLOGIA

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

NIETYCZNOŚĆ SERCA

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

PREWENCJA

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

PRZYPADKI KLINICZNE

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

ZABURZENIA RYTMU SERCA

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

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Choroby Serca i Naczyń — czasopismo lekarzy praktyków

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

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

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

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

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

Informacje dla autorów

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

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

Adres Redakcji

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

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

e-mail: redakcja@viamedica.pl

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

Prenumerata

Cena za prenumeratę elektroniczną wynosi 306 zł dla odbiorców indywidualnych oraz 612 zł instytucji — tel. +48 58 320 94 53,

e-mail: prenumerata@viamedica.pl

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media Group sp. z o.o.

BNP Paribas Bank Polska SA 70 1600 1303 0004 1007 1035 9001

Reklamy

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

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

tel. +48 0 58 320 94 94, e-mail: sk1@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce.

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

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



8th European Forum on Hypertension

GDANSK, April 25–27, 2024

Holiday Inn Gdansk – City Centre,
ul. Chmielna 1, Gdańsk, Poland



Prof. Krzysztof Narkiewicz
Past President of the European
Society of Hypertension

Prof. Michel Burnier
Treasurer of the Foundation of the European
Society of Hypertension

www.efh.viamedica.pl

The conference is intended only for persons authorized to prescribe drugs or pharmacists and for persons trading in medicinal products — legal basis. Act of 6 September 2001. Pharmaceutical Law (Journal of Laws from 2019, item 499, as amended).

PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER

ikamed.pl

Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2023, tom 20, nr 4

Spis treści

Nadciśnienie tętnicze	Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym przez pryzmat wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2023 roku — <i>take-home</i> message dla lekarza praktyka Management of arterial hypertension according to the 2023 guidelines of the European Society of Hypertension: take-home message for practicing physicians Stanisław Surma, Krzysztof Narkiewicz	145
Niewydolność serca	Interakcje między niewydolnością serca a niewydolnością nerek Interactions between heart failure and renal insufficiency Oliwia Warmusz, Andrzej Karmański, Michał Jurkiewicz, Sebastian Krych, Bożena Szyguła-Jurkiewicz	155
Farmakoterapia chorób układu krążenia	Europejskie i światowe wytyczne leczenia objawowego przewlekłego zespołu wieńcowego — dlaczego ranolazyna? European and global guidelines for the symptomatic treatment of pulmonary arterial hypertension: why ranolazine? Łukasz Kołtowski	161
Kliniczna interpretacja wyników badań	Starzenie się serca i aorty — różnicowanie w echokardiografii fizjologicznych zmian związanych z wiekiem Aging of the heart and aorta: differentiation in echocardiography of physiological age-related changes Emil Dadański, Katarzyna Góra, Marek Rajzer, Agnieszka Olszanecka	172
Z pogranicza kardiologii	Ocena i następstwa nieprawidłowej masy ciała — jak wyjaśnić paradoks otyłości? Assessment and consequences of abnormal body weight: how to explain the obesity paradox? Stanisław Surma, Jarosław D. Kasprzak	183

XIII Kurs Hipertensjologii i Chorób Cywilizacyjnych



Gdynia, 7–8 czerwca 2024 roku

Szczegółowe informacje oraz rejestracja:

www.zaawansowanykurs.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



Konferencja jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 944).

Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym przez pryzmat wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2023 roku — *take-home message* dla lekarza praktyka

Management of arterial hypertension according to the 2023 guidelines of the European Society of Hypertension: take-home message for practicing physicians

Stanisław Surma¹ , Krzysztof Narkiewicz² 

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze to jeden z najczęściej występujących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Szacuje się, że w Polsce odsetek dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym przekracza 35%. Stopień kontroli ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem tętniczym jest niski i może sięgać blisko 50%. Leczenie przeciwnadciśnieniowe niezależnie od wieku pacjenta obniża ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej.

W najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) z 2023 roku nie wprowadzono rewolucyjnych zmian, natomiast znacznie wzmocniono rolę leków złożonych (SPC) w leczeniu przeciwnadciśnieniowym. Potrójna terapia przeciwnadciśnieniowa oparta na SPC pozwala na uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego nawet u 90% chorych. W niniejszym artykule podsumowano najważniejsze z praktycznego punktu widzenia nowości zawarte w wytycznych ESH 2023.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (4), 145–154

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, leczenie przeciwnadciśnieniowe, wytyczne ESH 2023

ABSTRACT

Arterial hypertension is one of the most common cardiovascular risk factors. It is estimated that in Poland the percentage of adults with hypertension exceeds 35%. The degree of blood pressure control in patients with arterial hypertension is low and may reach nearly 50%. Antihypertensive treatment reduces the risk of major cardiovascular events in both primary and secondary prevention and regardless of age.

The latest guidelines of the European Society of Hypertension (ESH) from 2023 do not introduce any revolutionary changes, but the role of single-pill combinations (SPC) in antihypertensive treatment has been significantly strengthened. Triple antihypertensive therapy based on SPC allows for blood pressure control in up to 90% of patients. This article summarizes the most important novelties included in the ESH 2023 guidelines from a practical point of view.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (4), 145–154

Key words: arterial hypertension, antihypertensive treatment, ESH 2023 guidelines

Adres do korespondencji:

lek. Stanisław Surma
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Medyków 18, 40–752 Katowice
e-mail: stanislaw.surma@ptlipid.pl

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE — AKTUALNA EPIDEMIOLOGIA I KORZYŚCI WYNIKAJĄCE Z LECZENIA

Nadciśnienie tętnicze od lat jest jednym z najczęstszych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*), które z kolei są główną przyczyną przedwczesnych zgonów na świecie [1, 2]. W niedawno opublikowanej metaanalizie przeprowadzonej przez López-Bueno i wsp. [3], obejmującej ponad 2,5 miliona osób ze 104 krajów, analizowano rozpowszechnienie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego przez pryzmat zaproponowanej przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (AHA, *American Heart Association*) „prostej 8 dla zdrowia”. W kontekście nadciśnienia tętniczego stwierdzono, że jego rozpowszechnienie wynosi 29,4% (95%-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 23,3–35,8%) [3]. W analizie obejmującej 104 miliony uczestników wykazano, że w latach 1990–2019 liczba osób w wieku 30–79 lat z nadciśnieniem tętniczym podwoiła się z 331 milionów kobiet (95%-proc. przedział wiarygodności [CI, *credible interval*]: 306–359) i 317 milionów mężczyzn (95% CI: 292–344) w 1990 roku do 626 milionów kobiet (95% CI: 584–668) i 652 milionów mężczyzn (95% CI: 604–698) w 2019 roku [4]. Oznacza to, że liczba chorych z nadciśnieniem tętniczym na całym świecie sięga 1,3 miliarda. W 2019 roku 10,8 milionów zgonów wiązało się z obecnością wysokiego skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*), co stanowiło ponad 19% zgonów ogółem [5]. W Polsce częstość występowania nadciśnienia tętniczego jest wysoka. Z badania Małyszko i wsp. [6], w którym wzięło udział 5834 uczestników akcji związanej z *May Measurement Month 2017* (MMM2017), wynika, że w 2017 roku na nadciśnienie tętnicze cierpiało 35,3% dorosłej populacji.

Leczenie przeciwnadciśnieniowe, niezależnie od współwystępowania CVD (prewencja pierwotna lub prewencja wtórna) oraz wieku i płci, wiąże się z istotnym obniżeniem ryzyka sercowo-naczyniowego (ryc. 1) [7–9].

Powyższe dane oznaczają, że kluczowe znaczenie dla ryzyka sercowo-naczyniowego oraz oczekiwanej długości życia u chorych z nadciśnieniem tętniczym ma dobra kontrola ciśnienia tętniczego. Mimo tego spośród chorych otrzymujących leki przeciwnadciśnieniowe u 49,1% występuje niekontrolowane ciśnienie tętnicze [6]. Przewodnikiem w leczeniu tego schorzenia są wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 roku. Tym niemniej podczas Zjazdu Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) w Mediolanie w czerwcu 2023 roku ogłoszono wytyczne tego towarzystwa [10]. Z pewnością wpłyną one

istotnie na kształt kolejnej edycji polskiego dokumentu, którego publikacja jest planowana na rok 2024. Co więcej, w tym samym roku są spodziewane osobne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym.

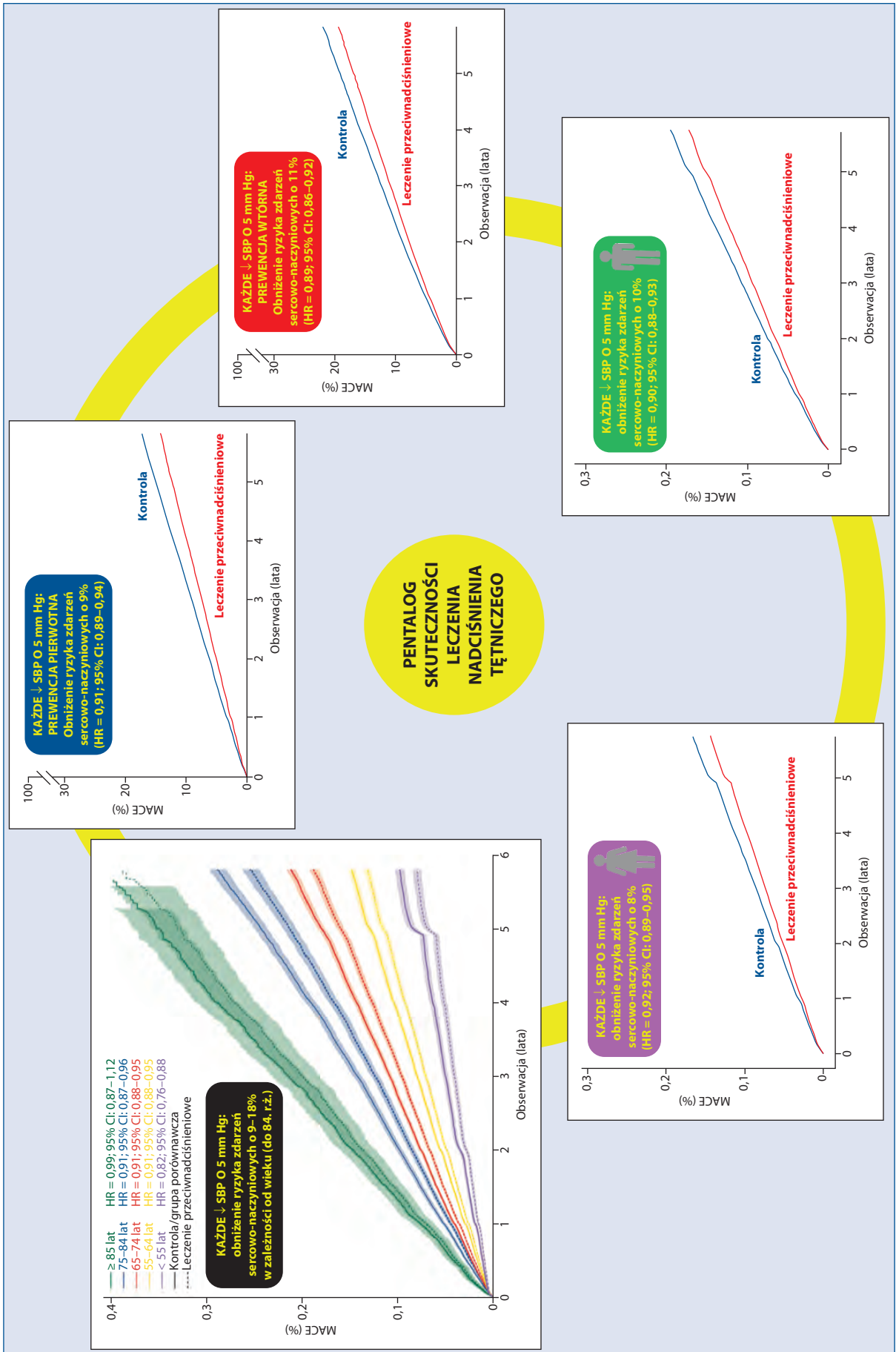
CELE LECZENIA PRZECIWNADCIŚNIENIOWEGO

Zgodnie z wytycznymi ESH 2023 celem leczenia przeciwnadciśnieniowego u osób w wieku 18–79 lat jest obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 130/80 mm Hg (klasa zaleceń, poziom wiarygodności danych IA/IB). U osób w wieku 65–79 lat można zastosować łagodniejszy cel terapii, tj. poniżej 140/90 mm Hg, jeżeli wartości poniżej 130/80 mm Hg są źle tolerowane. Dowody na zalety niższych zakresów docelowego ciśnienia tętniczego w tej grupie wiekowej są ograniczone (np. u osób z przewlekłą chorobą nerek [CKD, *chronic kidney disease*], izolowanym nadciśnieniem skurczowym czy przerostem lewej komory). U osób z izolowanym nadciśnieniem skurczowym w pomiarze gabinetowym można obniżyć do wartości poniżej 140 mm Hg, jeśli interwencja taka jest dobrze tolerowana (IB).

U pacjentów starszych, tj. w wieku 80 lat i więcej, ciśnienie tętnicze w pomiarze gabinetowym powinno być obniżone do wartości poniżej 150/80 mm Hg (IA). U tych chorych można obniżyć SBP do wartości poniżej 140 mm Hg, jeśli jest to przez nich dobrze tolerowane (IIB). U pacjentów z zespołem kruchości cel leczenia przeciwnadciśnieniowego w pomiarze gabinetowym powinien być ustalany indywidualnie na podstawie oceny stopnia zaawansowania zespołu kruchości za pomocą rekomendowanych skal (IC).

Nie należy dążyć do farmakologicznego obniżenia ciśnienia tętniczego poniżej wartości 120/80 mm Hg (IIIC). Niemniej u pacjentów z niskim rozkurczowym ciśnieniem tętniczym (DBP, *diastolic blood pressure*), tj. poniżej 70 mm Hg, SBP należy nadal obniżać, aczkolwiek w przypadku, gdy SBP w trakcie leczenia przekracza wartości docelowe (IIC), należy to robić ostrożnie. Można rozważyć ograniczenie stosowanej terapii przeciwnadciśnieniowej u pacjentów w wieku 80 lat i więcej z niskim SBP (< 120 mm Hg) lub w przypadku występowania ciężkiej hipotensji ortostaticznej czy zaawansowanego zespołu kruchości (IIC) [10].

W tym miejscu warto przytoczyć stwierdzenie, że leczenie przeciwnadciśnieniowe w kontekście celów terapeutycznych powinno być prowadzone zgodnie z zasadami: „im wcześniej, tym lepiej”, „im niżej, tym lepiej, ale nie niżej niż 120/70 mm Hg” oraz „im dłużej, tym lepiej” [11].



Rycina 1. Wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego (każde obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego [SBP, systolic blood pressure] o 5 mm Hg) na ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (na podstawie [7–9]); MACE (major cardiovascular events) — powazne zdarzenia sercowo-naczyniowe; HR (hazard ratio) — współczynnik ryzyka; CI (confidence interval) — przedział ufności

Tabela 1. Ocena uszkodzeń narządów związana z nadciśnieniem tętniczym (HMOD, hypertension-mediated organ damage) według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, European Society of Hypertension) z 2023 roku (opracowano na podstawie [10])

Zalecane podstawowe badania przesiewowe w kierunku HMOD u wszystkich pacjentów z AH	Cel
12-odprowadzeniowe EKG	Pomiar częstości rytmu serca i przewodzenia przedsionkowo-komorowego, wykrywanie zaburzeń rytmu serca, niedokrwienia mięśnia sercowego i zawału, badanie przesiewowe w kierunku LVH
Stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (UACR)	Wykrywanie i klasyfikowanie CKD
Kreatynina w surowicy i eGFR	Wykrywanie i klasyfikowanie CKD
Rozszerzone badania przesiewowe w kierunku HMOD	
Echokardiografia	Ocena struktury i funkcji komór i lewego przedsionka, wykrywanie chorób zastawek, średnicy korzenia aorty i tętniaka aorty wstępującej
cfPWV lub baPWV	Ocena sztywności aorty/dużej tętnicy
USG tętnic szyjnych	Określenie grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej, blaszki miażdżycowej i zwężenia
Kalkyfikacja tętnic wieńcowych	Określenie obecności i zakresu zwapnień tętnic wieńcowych w celu przewidywania zdarzeń związanych z CAD
USG aorty brzusznej	Badanie przesiewowe w kierunku tętniaka aorty
USG nerek	Ocena wielkości i struktury nerek, wykrycie choroby nerek, określenie RRI (za pomocą spektralnej ultrasonografii dopplerowskiej)
Spektralna ultrasonografia dopplerowska	Diagnoza choroby naczyń nerkowych i określenie RRI
ABI	Badanie przesiewowe LEAD
Mikrokrążenie siatkówki	Wykrywanie zmian mikronaczyniowych
Testy funkcji poznawczych (MMSE, MoA)	Badania przesiewowe w kierunku wczesnych stadiów demencji
Obrazowanie mózgu (CT, MRI)	Wykrywanie strukturalnych uszkodzeń mózgu

ABI (ankle-brachial index) — wskaźnik kostka–ramię; AH (arterial hypertension) — nadciśnienie tętnicze; baPWV (brachial-ankle pulse wave velocity) — prędkość fali tętna na kostce ramiennej; CAD (coronary artery disease) — choroba tętnic wieńcowych; cfPWV (carotid-femoral pulse wave velocity) — prędkość fali tętna w tętnicy szyjnej i udowej; CKD (chronic kidney disease) — przewlekła choroba nerek; CT (computed tomography) — tomografia komputerowa; eGFR (estimated glomerular filtration rate) — szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; EKG — badanie elektrokardiograficzne; LEAD (lower extremity artery disease) — choroba tętnic kończyn dolnych; LVH (left ventricular hypertrophy) — przerost lewej komory serca; MMSE (mini-mental state examination) — test przesiewowy w kierunku otępienia; MoCA (Montreal cognitive assessment) — Montrealska Skala Oceny Funkcji Poznawczych; MRI (magnetic resonance imaging) — rezonans magnetyczny; RRI (renal resistive index) — nerkowy wskaźnik oporowości; UACR (urinary albumin-to-creatinine ratio) — wskaźnik albumina–kreatynina w moczu; USG — badanie ultrasonograficzne

ZASADY LECZENIA PRZECIWNADCIŚNIENIOWEGO

W wytycznych ESH 2023 wskazuje się, że, podejmując decyzję dotyczącą farmakoterapii przeciwnadciśnieniowej, należy sprawdzić, czy pacjent ma typowe powikłania narządowe (tab. 1) [10]. Powikłania, które typowo można przypisać niekontrolowanemu nadciśnieniu tętniczemu, obejmują: przerost lewej komory, zwiększenie sztywności naczyń (ciśnienie tętna > 60 mm Hg), mikroalbuminurię, 3. stadium CKD z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) w zakresie 30–59 ml/min/1,73 m².

Scenariusz 1. Chory bez objawów i powikłań nadciśnienia tętniczego

W przypadku stwierdzenia nadciśnienia tętniczego I stopnia (SBP: 140–159/DBP: 90–99 mm Hg) lub II stopnia (SBP: 160–179/DBP: 100–109 mm Hg) należy zaplanować przynajmniej jedną dodatkową wizytę w gabinecie (np.

w ciągu 4 tyg.). Jeśli nadciśnienie tętnicze (I lub II stopnia) zostanie potwierdzone, to należy bez zbędnej zwłoki u każdego chorego wdrożyć leczenie nefarmakologiczne, tj. modyfikację stylu życia. W przypadku stwierdzenia ciśnienia tętniczego poniżej 150/95 mm Hg należy kontynuować prozdrowotną zmianę stylu życia przez kilka miesięcy, a następnie — jeżeli nie osiągnięto wartości docelowych — niezależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego należy rozpocząć farmakoterapię. W przypadku stwierdzenia ciśnienia tętniczego wynoszącego co najmniej 150/95 mm Hg należy niezwłocznie rozpocząć farmakoterapię (na osiągnięcie celu terapeutycznego są 3 mies.).

Scenariusz 2. Chory z powikłaniami nadciśnienia (jawna choroba układu krążenia lub zmiany narządowe) oraz pacjent z bardzo wysokim ciśnieniem tętniczym

W tym przypadku jednocześnie z wprowadzeniem zmian w stylu życia należy bezzwłocznie rozpocząć leczenie

nie farmakologiczne (na osiągnięcie celu terapeutycznego są 3 mies.) [10].

Warto podkreślić, że zarówno w scenariuszu 1., jak i 2. monitorowanie ciśnienia tętniczego i decyzje kliniczne należy uzupełnić o pomiary domowe lub 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), jeśli tylko jest to możliwe [10].

Modyfikacja stylu życia

W tym miejscu należy wspomnieć o rekomendacjach Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ISH, *International Society of Hypertension*) z 2024 roku dotyczących stylu życia i nawyków żywieniowych w postępowaniu u chorych z nadciśnieniem tętniczym [12]. Rekomendacje podzielono na dwie grupy: 1) dotyczące aktywności fizycznej i masy ciała oraz nawyków żywieniowych; 2) dotyczące szeroko pojętego stylu życia.

Aktywność fizyczna i masa ciała

W rekomendacjach ISH 2024 zaleca się, aby: dążyć do utrzymania stosunku obwodu talii do obwodu bioder (WHR, *waist-to-height ratio*) poniżej 0,5, maksymalnego ograniczenia siedzącego trybu życia, wykonywania ćwiczeń aerobowych (chodzenie przez 30 min 5 ×/tydz. lub bieganie 20 min 3 ×/tydz., lub trening interwałowy 25 min 3 ×/tydz.). W przypadku ćwiczeń oporowych należy zachować odstęp dwóch dni potrzebny na regenerację mięśni, natomiast w przypadku izometrycznych ćwiczeń oporowych należy wykonywać je cztery razy po dwie minuty i zachowywać trzy dni przerwy między ćwiczeniami [12].

Nawyki żywieniowe

W rekomendacjach ISH 2024 wskazuje się, aby: spożywać większe ilości warzyw i owoców (co najmniej 5 porcji/d.), zwiększyć w diecie zawartość ryb i orzechów, ograniczyć spożycie soli do mniej niż 5 g/dzień (niecała łyżeczka do herbaty), zwiększyć spożycie potasu do co najmniej 3,5 g/dzień, ograniczyć spożycie słodczy i produktów przetworzonych, spożywać 25–29 g błonnika dziennie, ograniczyć spożycie alkoholu do minimum, w przypadku chęci spożywania kawy/herbaty pić 2–3 filiżanki dziennie (najlepiej bez dodatku cukru) [12].

Styl życia

W rekomendacjach ISH 2024 zaleca się, aby: nieprzerwany sen wynosił 7–9 godzin/dobę, zmniejszyć poziom stresu (medytacja, joga itp.), słuchać muzyki relaksacyjnej

przez 25 minut trzy razy w tygodniu, zaprzestać palenia papierosów (zarówno tradycyjnych, jak i elektronicznych), ograniczyć ekspozycję na zanieczyszczenia powietrza oraz stosować różne aplikacje pozwalające na analizę aktywności fizycznej, nasilenia stresu i długości trwania snu (np. zegarek) [12].

Algorytm farmakoterapii

Na rycinie 2 przedstawiono algorytm leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz preferowane połączenia lekowe według wytycznych ESH 2023 [10, 13]. W leczeniu przeciwnadciśnieniowym należy zawsze preferować lek złożony (SPC, *single-pill combination*). Leczenie przeciwnadciśnieniowe u prawie wszystkich chorych rozpoczyna się od zastosowania SPC. W pierwszym kroku terapii należy wybrać SPC zawierający: inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) lub antagonistę receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker* [sartan]) oraz antagonistę wapnia (preferowane pochodne dihydropirydynowe) lub lek moczopędny (wg wytycznych PTNT 2019 — preferowane tiazydopodobne leki moczopędne).

Zastosowane w pierwszym kroku leczenie, jeżeli przebiega zgodnie z zaleceniami lekarza, jest skuteczne w przypadku 60% chorych z nadciśnieniem tętniczym.

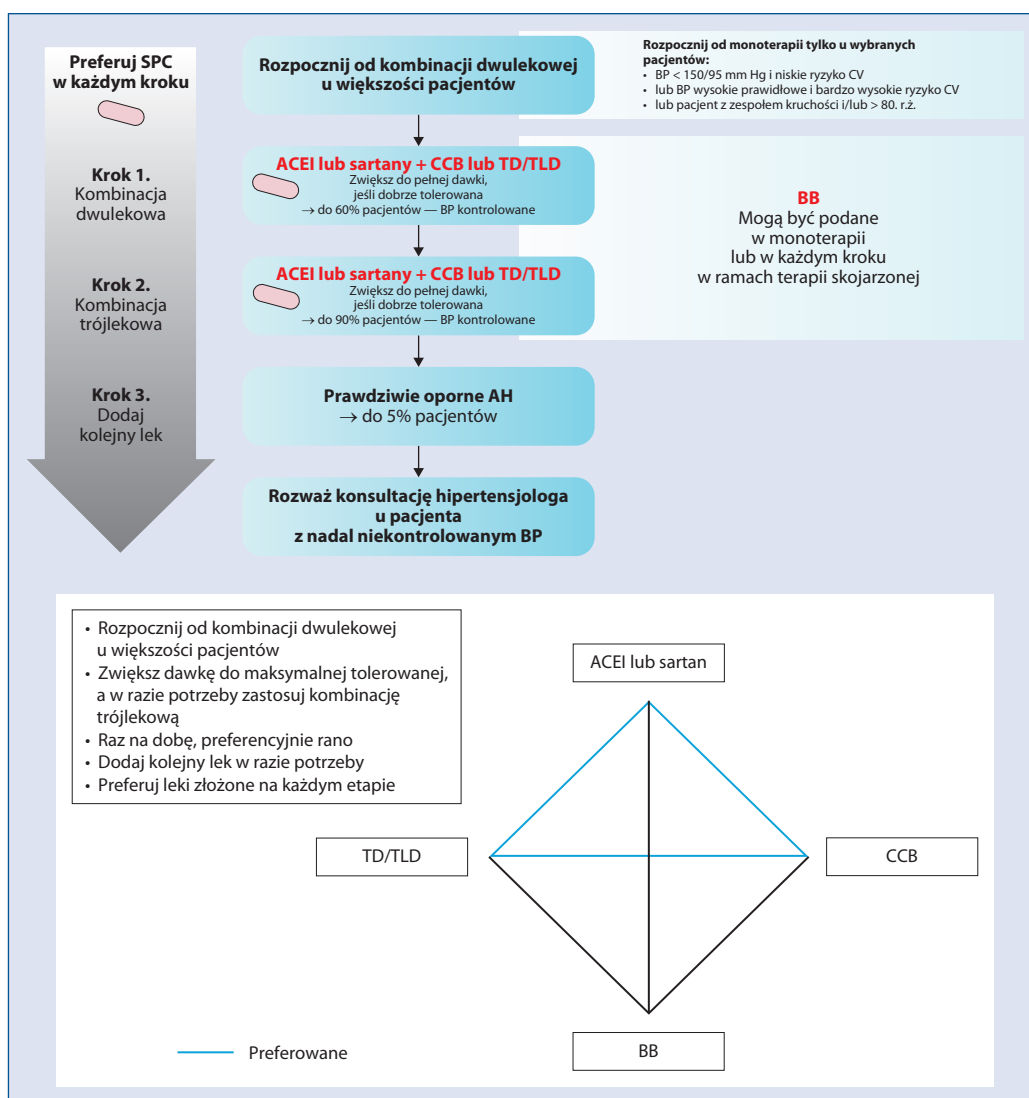
W drugim kroku należy zastosować, najlepiej w postaci SPC, potrójną terapię przeciwnadciśnieniową obejmującą: ACEI lub sartan oraz antagonistę wapnia (preferowane pochodne dihydropirydynowe) i lek moczopędny.

Zastosowane w drugim kroku leczenie, jeżeli przebiega zgodnie z zaleceniami lekarza, jest skuteczne nawet w przypadku 90% chorych z nadciśnieniem tętniczym.

W sytuacji, w której potrójna terapia nie pozwala na kontrolę ciśnienia tętniczego, w trzecim kroku należy dodać czwarty lek — do rozważenia antagonistę receptorów mineralokortykoidowych (a także inne leki oraz denerwację tętnic nerkowych). Podkreślenia wymaga fakt, że prawdziwie odporne nadciśnienie tętnicze występuje rzadko (u < 5% chorych) [10].

Na każdym etapie leczenia należy sprawdzić potencjalne wskazanie do zastosowania leku beta-adrenolitycznego.

Monoterapię można zastosować wyłącznie u pacjentów cechujących się niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym i ciśnieniem tętniczym poniżej 150/95 mm Hg, w podeszłym wieku z zespołem kruchości oraz u obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przy wartościach SBP 130–139 mm Hg i DBP 85–89 mm Hg.



Rycina 2. Algorytm leczenia przeciwnadciśnieniowego i preferowane połączenia lekowe według Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) z 2023 roku (opracowano na podstawie [10, 13]); ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*) — inhibitory konwertazy angiotensyny; AH (*arterial hypertension*) — nadciśnienie tętnicze; BB (*beta-blockers*) — leki beta-adrenolityczne; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; CCB (*calcium channel blockers*) — antagoniści wapnia; CV (*cardiovascular*) — sercowo-naczyniowe; SPC (*single-pill combination*) — terapia złożona w postaci jednej tabletki; TD (*thiazide diuretics*) — diuretyki tiazydowe; TLD (*thiazide-like diuretics*) — diuretyki tiazydopodobne

Należy podkreślić, że czas na osiągnięcie celu terapeutycznego (docelowych wartości ciśnienia tętniczego) wynosi trzy miesiące. Opóźnienie intensyfikacji leczenia o trzy miesiące zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu o 18% [14].

Co niezwykle istotne — w każdym kroku należy rozpoczynać terapię od umiarkowanych dawek leków, a jeśli cel nie zostanie osiągnięty, to należy zastosować pełne dawki leków (zwiększanie dawki rozpoczyna się od ACEI/sartanu). Do następnego kroku można przejść dopiero wtedy,

gdy pełne dawki leków nie wystarczają. Wówczas należy dodać kolejny lek przeciwnadciśnieniowy.

W kontekście antagonistów wapnia należy preferować pochodne dihydropirydynowe. Pochodne niedihydropirydynowe, tj. werapamil lub diltiazem, charakteryzują się wysokim ryzykiem interakcji międzylekowych. Można je zastosować wyłącznie w sytuacji, w której konieczne jest zmniejszenie częstości rytmu serca, a nie ma możliwości włączenia leku beta-adrenolitycznego [10].

LECZENIE PRZECIWNADCIŚNIENIOWE

— PRAKTYCZNE WSKAZÓWKI

Należy preferować leki długodziałające

i zalecać przyjmowanie ich raz dziennie rano

W badaniu TIME wykazano, że leki ordynowane wieczorem są częściej pomijane przez pacjentów — w przypadku tych leków 10,6% chorych zapomniało o ich przyjęciu o wyznaczonej porze, natomiast 16,4% uznało taką porę przyjmowania leków za niewygodną. Z kolei w przypadku leków ordynowanych rano jedynie 3,5% chorych zapomniało o ich przyjęciu, a 5,6% uznało ranną porę ich przyjmowania za niewygodną [15].

W kontekście długości trwania efektu przeciwnadciśnieniowego leków należy podkreślić, że leki długodziałające zapewniają stabilną i skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego przez całą dobę [10].

Należy stosować leczenie złożone oparte na SPC

Wspomniane wcześniej leczenie oparte na SPC charakteryzuje się wysoką skutecznością przeciwnadciśnieniową. U chorych z wyjściowym SBP wynoszącym 162,3 mm Hg i DBP wynoszącym 93,1 mm Hg po trzech miesiącach leczenia obniżono, odpowiednio, SBP o 32,6 mm Hg (129,7 mm Hg), a DBP o 14,5 mm Hg (78,6 mm Hg). Sprawia to, że oparta na SPC farmakoterapia nadciśnienia tętniczego pozwala osiągnąć cel terapeutyczny (< 130/80 mm Hg) w zalecanym czasie trzech miesięcy [16].

Warto podkreślić, że stosowanie leków złożonych opartych na SPC przynosi wiele korzyści, takich jak: większa skuteczność terapii (pozwala na kontrolę ciśnienia tętniczego u 90% pacjentów), szybsze osiąganie celów terapeutycznych (w ciągu 3 mies.); większe bezpieczeństwo i lepsza tolerancja przez chorych (SPC w inicjacji terapii wykazują niższy odsetek objawów niepożądanych, w tym hipotensji, niż monoterapia) [10, 17], zwiększenie wytrwałości (*persistence*) chorego w terapii (mniejsza liczba tabletek) oraz uproszczenie schematu terapii, co przekłada się na zwiększone przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (*adherence*) [10].

Wyróżnia się pięć głównych klas leków przeciwnadciśnieniowych

Pięć głównych klas leków przeciwnadciśnieniowych, tj. ACEI, sartany, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia i tiazydowe/tiazydopodobne leki moczopędne, to leki, które skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze i ryzyko sercowo-naczyniowe, co wykazano w randomizowanych badaniach klinicznych. Leki te oraz ich połączenia są

rekomendowane jako podstawowe w różnych schematach farmakoterapii nadciśnienia tętniczego (IA). Warto wspomnieć, że zgodnie z wytycznymi PTNT 2019 u chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz obciążonych wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zwłaszcza z powodu współistniejących powikłań ze strony układu krążenia, ACEI powinny być preferowane względem sartanów (ARB) [18].

Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą wieńcową

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których współwystępuje choroba tętnic wieńcowych, pierwszy krok terapii przeciwnadciśnieniowej powinien obejmować ACEI (lub sartan w przypadku nietolerancji ACEI) + beta-adrenolityk. Przy dobrej tolerancji dawkę należy zwiększyć do dawki pełnej. W sytuacji, w której u pacjenta występuje objawowa dławica piersiowa, w drugim kroku terapii należy preferować dodanie dihydropirydynowego antagonisty wapnia. Jeżeli jest to dobrze tolerowane, to należy zastosować pełną dawkę. W przypadku gdy nie stwierdza się objawów dławicy piersiowej, w drugim kroku terapii preferuje się dodanie dihydropirydynowego antagonisty wapnia lub tiazydowego/tiazydopodobnego leku moczopędnego. Przy dobrej tolerancji dawkę należy zwiększyć do pełnej. W trzecim kroku należy dodać kolejne leki [10].

Co będzie lepsze dla pacjenta

— tiazydopodobne czy tiazydowe leki moczopędne?

Skuteczność przeciwnadciśnieniowa tiazydopodobnych leków moczopędnych zależy jednocześnie od ich łagodnego działania moczopędnego oraz naczyniorozkurczającego [19]. Do wartości eGFR większej lub równej 30 ml/min/1,73 m² należy utrzymać dawkę leku w stosowanym schemacie terapii. Wynika to z faktu, że działanie tiazydowych/tiazydopodobnych leków moczopędnych zależy od ich stężenia w płynie kanalikowym (są wydzielane w kanaliku bliższym nefronu) [20]. Warto jednak wspomnieć, że tego poglądu nie poparto wynikami rzetelnych badań. W badaniu Reubi i Cottier [21] udowodniono, że efektywność tiazydowych leków moczopędnych zmalała dopiero przy eGFR niższym niż 15–20 ml/min/1,73 m².

Długodziałające leki przeciwnadciśnieniowe wykazują dodatkowe działanie naczyniorozkurczające, dzięki czemu skutecznie zmniejszają ciśnienie tętnicze i jego zmienność. Tiazydopodobne leki moczopędne charakteryzują się silniejszym i dłuższym czasem działania niż tiazydowe leki moczopędne [10].

Przy porównaniu tiazydopodobnych i tiazydowych leków moczopędnych przez pryzmat wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe wyraźnie rysuje się przewaga tych pierwszych. Skuteczność przeciwnadciśnieniowa tiazydopodobnych leków moczopędnych jest o 54% wyższa niż pochodnych tiazydowych. Co więcej, tiazydopodobne leki moczopędne charakteryzują się znacznie dłuższym czasem działania (24 godz. *vs.* 8 godz.). Tiazydowe leki moczopędne nie obniżają ryzyka wystąpienia udaru mózgu, zdarzeń sercowo-naczyniowych ani niewydolności serca. Z kolei tiazydopodobne leki moczopędne zmniejszają ryzyko wystąpienia tych chorób o odpowiednio 18%, 22% oraz 43% [18, 21–24]. Innym ważnym aspektem jest fakt, że tiazydopodobne leki moczopędne są, w przeciwieństwie do tiazydowych, neutralne metabolicznie. U chorych z zaburzeniami metabolicznymi (cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny) w leczeniu nadciśnienia tętniczego możliwa jest personalizacja terapii poprzez wybór najkorzystniejszego metabolicznie połączenia SPC [25].

Jak leczyć nadciśnienie tętnicze u chorych w podeszłym wieku?

U chorych w wieku 65–79 lat leczenie przeciwnadciśnieniowe należy rozpoczynać w sytuacji, gdy ciśnienie tętnicze wynosi co najmniej 140/90 mm Hg. W tej grupie wiekowej podstawowym celem leczenia jest osiągnięcie wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg, a przy dobrej tolerancji poniżej 130/80 mm Hg (u chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym docelowa wartość to SBP 140–150 mm Hg).

U chorych w wieku co najmniej 80 lat leczenie przeciwnadciśnieniowe należy rozpoczynać w sytuacji, gdy SBP wynosi 160 mm Hg lub jest jeszcze wyższe. W tej grupie wiekowej podstawowym celem leczenia jest osiągnięcie wartości SBP 140–150 mm Hg i DBP poniżej 80 mm Hg, a przy dobrej tolerancji SBP — poniżej 140 mm Hg [10].

W badaniach poświęconych osobom starszym stosowano głównie antagonistów wapnia oraz tiazydowe/tiazydopodobne leki moczopędne. Można korzystać z wszystkich grup leków przeciwnadciśnieniowych zależnie od współwystępujących wskazań i potrzeby terapii złożonej (IA). Zaleca się rozpoczynanie leczenia od terapii złożonej u większości pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, którzy nie mają cech zespołu kruchości (IC) [10].

U pacjentów powyżej 65. roku życia i pacjenci powyżej 65. roku życia z izolowanym nadciśnieniem skurczowym kryteria rozpoznania są takie same. Celem terapeutycznym u pacjentów w wieku 65–79 lat jest obniżenie ciśnienia tę-

tniczego do wartości poniżej 140/80 mm Hg, a w przypadku dobrej tolerancji — poniżej 130/80 mm Hg, ale u chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym (zwiększona sztywność naczyniowa powodująca zwiększone prawdopodobieństwo powikłań narządowych) pierwotnym celem jest obniżenie SBP do wartości z zakresu 140–150 mm Hg [10].

U chorych w podeszłym wieku skuteczne leczenie przeciwnadciśnieniowe stanowi ważny element optymalizacji ryzyka wystąpienia demencji [26]. W metaanalizie 17 badań, przeprowadzonej przez Lennon i wsp. [27], obejmującej 34 519 starszych chorych z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że ryzyko wystąpienia demencji nie różniło się istotnie u chorych z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego oraz u osób zdrowych (HR = 1,13; 95% CI: 0,99–1,28), było wyższe u chorych z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym niż u osób zdrowych (HR = 1,42; 95% CI: 1,15–1,76), a także było wyższe u chorych z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym niż u chorych z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym (HR = 1,26; 95% CI: 1,03–1,54) [27]. Warto podkreślić jest także to, że szczególne znaczenie (nawet większe niż podwyższone ciśnienie tętnicze) w zwiększeniu ryzyka demencji u osób starszych ma występowanie u nich zbyt niskiego DBP, dużej zmienności ciśnienia tętniczego oraz hipotensji ortostatycznej [28]. Dlatego zastosowanie leków złożonych o długim czasie działania pozwala na zmniejszenie zmienności ciśnienia tętniczego i jest związane z niższym ryzykiem hipotensji ortostatycznej [29–31]. Lekami przeciwnadciśnieniowymi o udowodnionym działaniu przeciwdementywnym są antagoniści wapnia, leki moczopędne oraz ACEI i sartany [26, 28].

Diagnostyka hipotensji ortostatycznej

W diagnostyce hipotensji ortostatycznej należy wykonać co najmniej dwa pomiary ciśnienia tętniczego w pierwszej i trzeciej minucie pionizacji. Hipotensję ortostatyczną definiuje się jako obniżenie SBP o co najmniej 20 mm Hg lub DBP o co najmniej 10 mm Hg w czasie trzech minut od przyjęcia pozycji stojącej.

Wskazania do pomiaru ciśnienia tętniczego w pozycji stojącej obejmują: podeszły wiek, leczenie przeciwnadciśnieniowe, cukrzycę i inne stany predysponujące do hipotensji ortostatycznej (stan po udarze mózgu, choroby degeneracyjne ośrodkowego układu nerwowego, choroba Parkinsona, dysautonomia itd.). Warto podkreślić, że w 1. stopniu izolowanego nadciśnienia skurczowego osoby z hipotensją ortostatyczną (większa sztywność naczynio-

wa, dysautonomia) charakteryzują się wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym niż osoby bez hipotensji ortostatycznej. Dlatego też należy sprawdzać występowanie hipotensji ortostatycznej (ze względów bezpieczeństwa), ale nie odmawiać tym chorym leczenia.

Pamiętaj o innych lekach, które mogą dodatkowo obniżyć ciśnienie tętnicze

W wytycznych ESH 2023 wskazano, że należy zwrócić uwagę na przyjmowane przez chorego inne leki, które mogą dodatkowo obniżyć ciśnienie tętnicze. Zalicza się do nich: 1) inne leki przeciwnadciśnieniowe, tj. spironolakton/eplerenon, pętlowe leki moczopędne, leki alfa₁-adrenolityczne, leki działające ośrodkowo oraz leki rozszerzające naczynia; 2) leki stosowane w chorobach współistniejących, tj. ARNI (walsartan + sakubityl), inhibitory kontransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2, *sodium-glucose co-transporter type 2*) oraz finerenon [10]. Należy pamiętać o tym, że konieczna może być modyfikacja — na przykład zmniejszenie dawki tiazydowego leku moczopędnego u chorych stosujących inhibitory SGLT2. Warto wspomnieć, że inhibitory SGLT2, a dokładniej empagliflozyna, mają wskazanie do stosowania u chorych na cukrzycę typu 2, niewydolnością serca bez względu na frakcję wyrzutową lewej komory oraz CKD. Co więcej, wyraźnie rysują się kolejne wskazania dla empagliflozyny — ostry zawał serca i choroba stłuszczeniowa wątroby [32]. Wynika z tego, że w Polsce leki te powinno stosować około 12,3 miliona chorych. Dlatego warto pamiętać o pewnym przeciwnadciśnieniowym efekcie działania inhibitorów SGLT2 (zmniejszenie SBP i DBP średnio o odpowiednio 4 mm Hg i 2 mm Hg) [33]. Wobec tego — biorąc pod uwagę fakt, że inhibitory SGLT2 przyczyniają się do optymalizacji ciśnienia tętniczego — wielu ekspertów upatruje w nich kolejnej, niezwykle istotnej grupy leków pomocniczo stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Wskazuje się także na to, że w kolejnym wydaniu wytycznych PTNT, być może, powinien zostać rozszerzony obecnie obowiązujący heptagon połączeń leków przeciwnadciśnieniowych i utworzy analogiczny oktagon z flozynomami.

PODSUMOWANIE

Nowe zalecenia ESH 2023 nie przyniosły rewolucyjnych zmian w stosunku do ich poprzedniej wersji z roku 2018. Nadal zwiększa się rolę leków złożonych (tab. 2), które powinny być stosowane na każdym etapie terapii nadciśnienia tętniczego.

Tabela 2. Wzmocnienie roli leków złożonych w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego

Model leczenia	Różnica w postrzeganiu leków złożonych	
	Dawniej	Obecnie
Monoterapia	Dla większości	Wyjątkowo
Dwa leki	Dla wybranych	Prawie zawsze
Trzy leki	Wyjątkowo	Często (40%)

KONFLIKT INTERESÓW

SS — honoraria od firm Novartis/Sandoz, Pro.Med. KN — kontrakty badawcze: Narodowe Centrum Nauki, Idorsia; inne (honoraria wykładowe): Adamed, Bausch, Berlin-Chemie/Menarini, Egis, Eli Lilly, Idorsia, Gedeon Richter, Gilead, Janssen, Krka, Novo Nordisk, Polpharma, Promed, Recordati, Sandoz, Servier, Zentiva.

FINANSOWANIE

Brak.

PIŚMIENNICTWO

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(25): 2982–3021, doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010, indexed in Pubmed: 33309175.
- Banach M, Surma S, Toth PP, et al. International Lipid Expert Panel (ILEP), International Lipid Expert Panel (ILEP). 2023: The year in cardiovascular disease — the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch Med Sci.* 2023; 19(6): 1602–1615, doi: 10.5114/aoms/174743, indexed in Pubmed: 38058712.
- López-Bueno R, Núñez-Cortés R, Calatayud J, et al. Global prevalence of cardiovascular risk factors based on the Life's Essential 8 score: an overview of systematic reviews and meta-analysis. *Cardiovasc Res.* 2023 [Epub ahead of print], doi: 10.1093/cvr/cvad176, indexed in Pubmed: 38033266.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021; 398(10304): 957–980, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1, indexed in Pubmed: 34450083.
- GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020; 396(10258): 1223–1249, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2, indexed in Pubmed: 33069327.
- Malyszko J, Mastej M, Banach M, et al. Do we know more about hypertension in Poland after the May Measurement Month 2017? — Europe. *Eur Heart J Suppl.* 2019; 21(Suppl D): D97–D9D100, doi: 10.1093/eurheartj/suz067, indexed in Pubmed: 31043891.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet.* 2021; 397(10285): 1625–1636, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00590-0, indexed in Pubmed: 33933205.

8. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021; 398(10305): 1053–1064, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01921-8, indexed in Pubmed: 34461040.
9. Bidel Z, Nazarzadeh M, Canoy D, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Sex-specific effects of blood pressure lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease: an individual participant-level data meta-analysis. *Hypertension*. 2023; 80(11): 2293–2302, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21496, indexed in Pubmed: 37485657.
10. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023; 41(12): 1874–2071, doi: 10.1097/HJH.0000000000003480, indexed in Pubmed: 37345492.
11. Surma S, Oparil S, Surma S, et al. Zilebesiran — the first siRNA-based drug in hypertension: why is it needed, and will it change the treatment approach of hypertension? *Arterial Hypertension*. 2024, doi: 10.5603/ah.98623.
12. Charchar FJ, Prestes PR, Mills C, et al. Lifestyle management of hypertension: International Society of Hypertension position paper endorsed by the World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2024; 42(1): 23–49, doi: 10.1097/HJH.0000000000003563, indexed in Pubmed: 37712135.
13. Tykarski A, Filipiak KJ, Rajzer M. Zalecenia ESH 2023 dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Próba komentarza na temat zmian w stosunku do zaleceń ESH/ESC 2018 i różnic w porównaniu z zaleceniami PTNT 2019. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2023; 9(2): 45–84.
14. Xu W, Goldberg SI, Shubina M, et al. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015; 350: h158, doi: 10.1136/bmj.h158, indexed in Pubmed: 25655523.
15. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. TIME Study Group. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet*. 2022; 400(10361): 1417–1425, doi: 10.1016/S0140-6736(22)01786-X, indexed in Pubmed: 36240838.
16. Tsioufis K, Douma S, Kallistratos MS, et al. Effectiveness and adherence to treatment with perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in a greek population with hypertension. *Clin Drug Investig*. 2019; 39(4): 385–393, doi: 10.1007/s40261-019-00761-0, indexed in Pubmed: 30790132.
17. Laurent S, Mancia G, Poulter N. Perindopril 3.5 mg/amlodipine 2.5 mg versus renin-angiotensin system inhibitor monotherapy as first-line treatment in hypertension: a combined analysis. *J Hypertens*. 2018; 36(9): 1915–1920, doi: 10.1097/HJH.0000000000001766, indexed in Pubmed: 29927844.
18. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2019; 5(1): 1–86.
19. Waeber B, Rotaru C, Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13(10): 1515–1526, doi: 10.1517/14656566.2012.698611, indexed in Pubmed: 22725706.
20. Surma S, Adamczak M, Więcek A. Hiponatremia spowodowana tiazydowymi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi. *Terapia*. 2019; 10(381): 4–10.
21. Reubi FC, Cottier PT. Effects of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation*. 1961; 23: 200–210, doi: 10.1161/01.cir.23.2.200, indexed in Pubmed: 13740990.
22. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens*. 2019; 37(8): 1574–1586, doi: 10.1097/HJH.0000000000002088, indexed in Pubmed: 30882593.
23. Chen P, Chaugai S, Zhao F, et al. Cardioprotective effect of thiazide-like diuretics: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2015; 28(12): 1453–1463, doi: 10.1093/ajh/hpv050, indexed in Pubmed: 25926533.
24. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015; 65(5): 1041–1046, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021, indexed in Pubmed: 25733245.
25. Surma S, Narkiewicz K. Terapia skojarzona telmisartanem z indapamidem — optymalne połączenie w nadciśnieniu tętniczym ze współistniejącymi zaburzeniami metabolicznymi. *Choroby Serca i Naczyni*. 2023; 20(2–3): 53–65, doi: 10.5603/chsin.97208.
26. Surma S, Zembala MO. Nadciśnienie tętnicze i jego leczenie a prewencja zaburzeń funkcji poznawczych — rola połączenia walsartanu i amlodipiny. *Przegląd dla lekarza praktyka. Choroby Serca i Naczyni*. 2023; 19(4): 160–177, doi: 10.5603/chsin.2022.0019.
27. Lennon MJ, Lam BC, Lipnicki DM, et al. Use of antihypertensives, blood pressure, and estimated risk of dementia in late life: an individual participant data meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(9): e2333353, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.33353, indexed in Pubmed: 37698858.
28. Ou YN, Tan CC, Shen XN, et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies. *Hypertension*. 2020; 76(1): 217–225, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993, indexed in Pubmed: 32450739.
29. Syed YY. Perindopril/Indapamide/Amlodipine in hypertension: a profile of its use. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022; 22(2): 219–230, doi: 10.1007/s40256-022-00521-0, indexed in Pubmed: 35257306.
30. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, et al. Fixed-dose triple combination of antihypertensive drugs improves blood pressure control: from clinical trials to clinical practice. *Adv Ther*. 2017; 34(4): 975–985, doi: 10.1007/s12325-017-0511-1, indexed in Pubmed: 28299716.
31. Wang J, Bricout S, Zhu H, et al. Efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in essential hypertension. *Eur Heart J*. 2023; 44(Supplement_2), doi: 10.1093/eurheartj/ehad655.2344.
32. Surma S, Filipiak KJ. Trzy klasyczne wskazania dla empagliflozyny: cukrzyca typu 2, niewydolność serca niezależnie od frakcji wyrzucania, przewlekła choroba nerek — wyniki kluczowych badań klinicznych. *Świat Med Farm*. 2024; 2(269): 8–19.
33. Surma S, Narkiewicz K. Inhibitory SGLT-2 — czy stanowią nową grupę leków przeciwnadciśnieniowych? *Terapia*. 2023; 8(427): 13–21, doi: 10.5603/chsin.98309.

Interakcje między niewydolnością serca a niewydolnością nerek

Interactions between heart failure and renal insufficiency

Oliwia Warmusz¹, Andrzej Karmański², Michał Jurkiewicz¹, Sebastian Krych¹, Bożena Szyguła-Jurkiewicz³

¹Studenckie Koło Naukowe przy III Katedrze i Klinice Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Katedra i Zakład Anatomii Opisowej i Topograficznej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³III Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Zespół sercowo-nerkowy to patofizjologicznie powiązane spektrum zaburzeń obejmujących serce i nerki, w którym ostre lub przewlekłe zaburzenie czynności jednego z tych narządów może wywoływać ostre lub przewlekłe zaburzenie czynności drugiego. Przewlekła niewydolność nerek może wpływać na rozwój niewydolności serca (HF) przede wszystkim ze względu na towarzyszące jej zaburzenia metaboliczne, które sprzyjają rozwojowi takich chorób i stanów, jak: miażdżyca tętnic, hipervolemia (powodująca nadciśnienie tętnicze i przerost lewej komory), niedokrwistość (spowodowana niedoborem erytropoetyny i opornością szpiku na jej działanie) oraz podwyższenie stężenia fosforanów. Wskutek działania wymienionych czynników dochodzi do dysfunkcji lewej i prawej komory, co prowadzi do pobudzenia mechanizmów adaptacyjnych służących utrzymaniu prawidłowej objętości wyrzutowej serca i zapewnieniu odpowiedniej perfuzji najważniejszych narządów. Najistotniejsze spośród tych mechanizmów to aktywacja układu współczulnego oraz układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), mechanizm Franka-Starlinga oraz przebudowa mięśnia sercowego. Pierwsze trzy z wymienionych mechanizmów zaczynają działać krótko po wystąpieniu dysfunkcji

mięśnia sercowego, natomiast przebudowa serca rozwija się powoli, przez wiele miesięcy i lat. W odpowiedzi na aktywację układu RAA dochodzi do produkcji działających przeciwstawnie peptydów natriuretycznych, które są wytwarzane w przedsionkach i komorach serca w odpowiedzi na zwiększone napięcie ścian. Wraz z progresją HF działanie peptydów natriuretycznych staje się coraz mniej skuteczne ze względu na zaburzenia ich uwalniania oraz zmniejszoną odpowiedź biologiczną na ich działanie i zmniejszoną aktywność biologiczną krążącego peptydu natriuretycznego typu B.

W diagnostyce zespołu sercowo-nerkowego pomocne są nieinwazyjne badania obrazowe, inwazyjne monitorowanie hemodynamiczne oraz biomarkery (m. in. kreatynina i albuminy, peptydy natriuretyczne, troponiny, angiotensynogen w moczu oraz galektyna 3).

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (4), 155–160

Słowa kluczowe: niewydolność serca, niewydolność nerek, zespół sercowo-nerkowy

ABSTRACT

A cardiorenal syndrome is a pathophysiologically related spectrum of disorders involving the heart and kidneys where acute or chronic dysfunction of one organ may cause acute or chronic dysfunction of the other. Renal impairment may affect heart failure (HF) development primarily through concomitant metabolic disorders that promote coronary and peripheral atherosclerosis, hypervolemia (causing

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Bożena Szyguła-Jurkiewicz, prof. SUM
III Katedra i Klinika Kardiologii
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Marii Curie-Skłodowskiej 9, 41–800 Zabrze
e-mail: bjurkiewicz@sum.edu.pl

hypertension and left ventricular hypertrophy), anemia due to erythropoietin deficiency, and marrow resistance to erythropoietin, and elevated phosphate levels. As a result of the action of these factors, left and right ventricular dysfunction occurs, which leads to the stimulation of adaptive mechanisms aimed at maintaining the normal ejection volume of the heart and ensuring adequate perfusion of the most important organs. The main of these mechanisms are the activation of the sympathetic system, the renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system, the Frank-Starling mechanism, and the remodeling of the myocardium. The first three of them appear shortly after the onset of myocardial dysfunction, and the remodeling of the myocardium develops slowly, over months and years. In response to the activation of the RAA system, natriuretic peptides are produced in the atria and ventricles of the heart in response to increased wall tension. As HF progresses, the action of natriuretic peptides becomes ineffective due to impaired release, reduced biological response to their action, and reduced circulating type B natriuretic activity.

Non-invasive imaging, invasive hemodynamic monitoring, and biomarkers (including creatinine and albumins, natriuretic peptides, troponins, urinary angiotensinogen, and galectin-3) are helpful in the diagnosis of cardiorenal syndrome.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (4), 155–160

Key words: heart failure, renal insufficiency, cardiorenal syndrome

Złożone interakcje sercowo-nerkowe u chorych z niewydolnością serca (HF, *heart failure*) i niewydolnością nerek (RI, *renal insufficiency*) są przedmiotem wielu badań eksperymentalnych i klinicznych. Wyniki tych badań jednoznacznie wskazują, że współistnienie dysfunkcji obu wymienionych narządów jest niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększonej chorobowości i śmiertelności [1]. Ten tak zwany zespół sercowo-nerkowy to patofizjologicznie powiązane spektrum zaburzeń obejmujących zarówno serce, jak i nerki, w którym ostre lub przewlekłe zaburzenie czynności jednego z tych narządów może wywoływać ostre lub przewlekłe zaburzenie czynności drugiego [2].

Przewlekła RI może wpływać na rozwój HF poprzez nasilające się wraz z pogorszeniem funkcji nerek zaburzenia metaboliczne, które sprzyjają rozwojowi miażdżycy tętnic wieńcowych i naczyń obwodowych (w tym również nerkowych), a hiperwolemia predysponuje do rozwoju nadciśnienia tętniczego i przerostu lewej komory [3–5]. Ponadto wraz ze zmniejszaniem filtracji kłębuszkowej nasila się niedokrwistość, związana z niedoborem erytropoetyny i opornością szpiku na jej działanie. Prowadzi ona do zmniejszenia utlenowania tkanek i narządów, rozszerzenia naczyń, obniżenia lepkości krwi i pobudzenia układu współczulnego, czego następstwami są tachykardia i zwiększona pojemność minutowa serca [1, 3]. Wraz ze spadkiem przesączania kłębuszkowego coraz trudniejsze staje się utrzymanie stałego stężenia fosforanów. Wymaga to aktywacji hormonów nasilających wydalanie fosforanów z moczem oraz ograniczenia ich wchłaniania w przewodzie pokarmowym. W związku z tym dochodzi do zwiększenia syntezy parathormonu i zmniejszenia syntezy 1,25-dihydroksycholekalcyferolu. Występująca hiperfosfatemia powoduje powstawanie zwapnień w tkankach i stwardnienie dużych naczyń [4]. Wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej zwiększa się objętość płynu zewnątrzkomórkowego, co prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego i przerostu lewej komory. Podwyższone ciśnienie w prawym przedsionku, utrudniające odpływ chłonki z serca i płuc, powoduje obrzęk mięśnia sercowego i sprzyja jego włóknieniu [4]. Ponadto większość chorych ze skrajną RI, którzy są dializowani, ma przetokę tętniczo-żylną. Sprzyja to wystąpieniu HF ze zwiększoną pojemnością minutową, a także podwyższa ryzyko rozwoju infekcyjnego zapalenia wsierdza. Wskutek działania wymienionych wyżej czynników dochodzi do dysfunkcji komór serca, ich przerostu i przebudowy oraz do przebudowy dużych naczyń tętniczych [1–3].

Zaburzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory prowadzą do pobudzenia mechanizmów adaptacyjnych służących utrzymaniu prawidłowej objętości wyrzutowej serca i zapewnieniu odpowiedniej perfuzji najważniejszych narządów. Po pewnym czasie ich działanie staje się nieadekwatne i prowadzi do powstawania patologicznych zmian anatomicznych i funkcjonalnych serca [1, 2]. Najistotniejsze spośród tych mechanizmów to aktywacja układu

współczulnego i układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), mechanizm Franka-Starlinga oraz przebudowa mięśnia sercowego. Pierwsze trzy z wymienionych mechanizmów zaczynają działać krótko po wystąpieniu dysfunkcji mięśnia sercowego, natomiast przebudowa mięśnia sercowego rozwija się powoli, przez wiele miesięcy i lat [1, 2].

Przebudowa jam serca, polegająca na powiększeniu ich wymiarów, ścięczeniu ścian i zmianie geometrii, jest mechanizmem kompensacyjnym, który powoduje zwiększenie obciążenia wstępnego. Zgodnie z prawem Franka-Starlinga umożliwia to utrzymanie odpowiedniej objętości wyrzutowej [1, 2]. Przerost mięśnia sercowego w połączeniu ze zwiększoną objętością krwi krążącej pozwalają na utrzymanie odpowiedniej pojemności minutowej. Jednak mechanizmy te odgrywają rolę adaptacyjną tylko do pewnego momentu, ponieważ ze względu na utrzymujące się zwiększone napięcie ścian serca spowodowane przeciążeniem ciśnieniowym i objętościowym rozstrzeń jam postępuje dalej. Dysfunkcja najpierw lewej, a następnie prawej komory serca zapoczątkowuje całą kaskadę zdarzeń, które prowadzą do zaawansowanej HF oraz dysfunkcji wielonarządowej, w której kluczową rolę odgrywiają niewydolność nerek i wątroby, mięśni szkieletowych, układów neuroendokrynnego i immunologicznego [1, 2].

Pobudzenie układu współczulnego początkowo zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego i częstość rytmu serca [6]. Pobudza również uwalnianie reniny, prowadząc do zatrzymywania sodu i skurczu naczyń, co zwiększa obciążenie wstępne i aktywuje mechanizm Franka-Starlinga. Umożliwia to utrzymanie przez pewien czas względnie prawidłowej czynności komory i pojemności minutowej serca. Nadmierna aktywacja adrenergiczna zmienia metabolizm mięśnia sercowego, a towarzysząca jej zmniejszona aktywność nerwu błędnego zwiększa niestabilność elektryczną serca [6].

Jednym z głównych mechanizmów leżących u podłoża rozwoju HF jest pobudzenie układu RAA [4]. Układ ten składa się z reniny, wydzielanej przez aparat przykłębuszkowy, angiotensyn, które powstają w wyniku działania reniny na angiotensynogen, oraz enzymu konwertującego, syntetyzowanego głównie w śródbłonku naczyń krwionośnych. Rów-

nie ważną rolę, co układ systemowy, odgrywają lokalne układy RAA, regulujące czynności poszczególnych narządów na drodze parakrynną [7]. Synteza i wydzielanie reniny są regulowane przez następujące zmiany: ciśnienia transmuralnego w tętnicze nerkowej, stężenia sodu w komórkach płamki gęstej, aktywności współczulnych nerwów nerkowych, a także przez czynniki hormonalne i humoralne [1, 2, 7]. Angiotensyna II wykazuje bezpośrednie działanie zwężające naczynia, co jest spowodowane aktywacją receptorów AT1 w komórkach mięśni gładkich. Ponadto powoduje ona uwalnianie ze śródbłonka naczyń endoteliny, która dodatkowo nasila działanie naczyniozwężające angiotensyny II [7]. Hormon ten powoduje także przerost ściany naczyń i działa promiażdżycowo [7]. Co więcej, angiotensyna jest silnym stymulatorem wydzielania aldosteronu, który powoduje zatrzymanie sodu i wody oraz utratę potasu przez organizm. Aldosteron natomiast może wywierać bezpośredni, niekorzystny wpływ zarówno na naczynia, jak i na komórki mięśnia sercowego, przyczyniając się do włóknienia mięśnia sercowego i naczyń, a także do dysfunkcji układu autonomicznego [7, 8]. Nadmierna aktywacja układu neurohormonalnego podtrzymuje błędny cykl przebudowy mięśnia sercowego i naczyń oraz powoduje dalsze nasilenie zmian z następowym uwalnianiem krążących i tkankowych neurohormonów.

W odpowiedzi na aktywację układu RAA dochodzi do produkcji działających przeciwnie peptydów natriuretycznych, które są wytwarzane w przedsionkach (przedsionkowy peptyd natriuretyczny [ANP, *atrial natriuretic peptide*]) i komorach serca (mózgowy peptyd natriuretyczny [BNP, *brain natriuretic peptide*]) w reakcji na zwiększone napięcie ścian [9, 10]. Przedsionkowy peptyd natriuretyczny jest uwalniany natychmiast po zadziałaniu bodźca z komórek mięśni przedsionków, a ze względu na bardzo krótki okres półtrwania jego stężenie we krwi dynamicznie się zmienia. Wydzielanie BNP przez kardiomiocyty komór wymaga dłużej działających bodźców. W praktyce klinicznej i badaniach naukowych najczęściej oznaczane jest stężenie BNP lub N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*). Ze względu na dłuższy okres półtrwania NT-pro BNP jest przydatniejszym biomarkerem niż BNP

[9, 10]. Peptydy natriuretyczne mają bezpośrednie działanie rozkurczające naczynia, zwiększają filtrację kłębuszkową i zmniejszają resorpcję zwrotną sodu w nerkach, a także hamują działanie układu RAA, współczulnego układu nerwowego, wazopresyny i endoteliny [9, 10]. Ponadto wykazują działanie parakryne, hamują włóknienie i przerost mięśnia sercowego oraz poprawiają czynność rozkurczową lewej komory [9, 10]. Ze względu na to, że bodźcem do ich wytwarzania i uwalniania jest przeciążenie jam serca, są one rekomendowane w wytycznych postępowania w HF jako wskaźniki dysfunkcji komór serca i markery HF [9–12]. U pacjentów z zaawansowaną HF dochodzi do retencji sodu i wody mimo działania peptydów natriuretycznych. Jest to spowodowane zaburzeniami uwalniania peptydów natriuretycznych, obniżoną aktywnością krążącego peptydu natriuretycznego typu B oraz zmniejszoną odpowiedzią biologiczną na endogenne i egzogenne peptydy natriuretyczne [1, 2, 9, 10].

Istotnym mechanizmem leżącym u podłoża HF jest obecność „tłącego się zapalenia”, którego markerami są podwyższone stężenia cytokin (głównie interleukin 1 [IL-1, *interleukin-1*] i 6 [IL-6, *interleukin-6*]), czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alfa*) oraz białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*). Źródłem podwyższonych stężeń markerów stanu zapalnego mogą być niedokrwione tkanki obwodowe, zastój w wątrobie oraz procesy zapalne towarzyszące przebudowie mięśnia sercowego [11, 12].

Klasyczne wyjaśnienie mechanizmów patofizjologicznych upośledzenia funkcji nerek w HF skupia się na zaburzeniach funkcji skurczowej serca jako przyczyny hipoperfuzji przednerkowej. Nieadekwatny do potrzeb dopływ krwi do nerek zwiększa sekrecję argininy-wazopresyny, powoduje pobudzenie układów RAA i współczulnego oraz prowadzi do retencji płynów, zwiększonego obciążenia wstępnego serca i pogorszenia funkcji serca jako pompy [13]. Należy podkreślić, że niski przepływ tylko częściowo wyjaśnia patofizjologię zespołu sercowo-nerkowego. Obniżone stężenie kreatyniny obserwuje się zarówno u chorych na HF ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory, jak i u chorych z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory [14].

Fizjologicznie nerki otrzymują nieproporcjonalnie duży odsetek rzutu serca (25%). Dzieje się tak

ze względu na niskooporowe krążenie w ich obrębie. Aby zachować odpowiedni nerkowy przepływ krwi i adekwatną filtrację kłębuszkową, konieczna jest odpowiednio wysoka różnica między ciśnieniem w tętnicy doprowadzającej krew do nerki a nerkowym ciśnieniem żylnym. Zarówno modele eksperymentalne, jak i wyniki inwazyjnego monitorowania pacjentów z HF wykazały, że związane z HF istotnie podwyższone centralne ciśnienie żyłne zmniejsza różnicę między ciśnieniem w tętnicy doprowadzającej krew do kłębuszka nerkowego a ciśnieniem w żyłach nerkowych. Prowadzi to do nadciśnienia żylnego w obrębie nerek, zwiększonego oporu nerkowego, upośledzonego przepływu krwi przez nerki i obniżenia przesączania kłębuszkowego [15, 16]. Zmniejszenie ciśnień wewnątrz-kłębuszkowych i przesączania kłębuszkowego wiąże się ze skurczem naczynia doprowadzającego do kłębuszka nerkowego. Skurcz ten jest spowodowany pobudzeniem układu RAA i aktywacją neurohumoralną. Ponadto aktywacja osi neurohumoralnej powoduje zwiększoną resorpcję sodu i wody w kanalikach proksymalnych w celu utrzymania skutecznej objętości osocza, czego następstwami są skąpomocz i hiperwolemia [17]. Niskooporowy charakter unaczynienia nerek oraz wrażliwość na obniżone stężenie tlenu wyjaśniają wyjątkową wrażliwość tych narządów na uszkodzenie związane z hipotensją. Jednak uszkodzenie serca lub nerek może również nasilać wiele mechanizmów niemających związku z hemodynamiką. Najważniejszymi z nich są: aktywacja układu współczulnego, przewlekłe zapalenie, zaburzenia dotyczące proporcji wolnych rodników tlenowych oraz przewlekłe pobudzenie układu RAA [18].

Stwierdzone w badaniach eksperymentalnych podwyższone stężenia w surowicy krwi IL-1, IL-6 i TNF- α wywierają bezpośredni wpływ kardiodepresyjny i zmniejszają kurczliwość lewej komory serca. Kardiomiopatia mocznicowa charakteryzuje się z kolei przerostem lewej komory, czego bezpośrednią przyczyną jest podwyższone stężenie czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23, *fibroblast growth factor-23*) [19]. Przerost lewej komory wiąże się ze zmniejszeniem gęstości naczyń mikrokrążenia prowadzącym do postępującego niedokrwienia, a następnie zwłóknienia mięśnia sercowego. Elementy te odgrywają najważniejszą rolę w powstawaniu i progresji kardiomiopatii mocznicowej.

Istotnym czynnikiem często wpływającym na pogorszenie czynności nerek u pacjentów z zaawansowaną HF jest konieczność stopniowego zwiększania dawek leków moczopędnych w odpowiedzi na nasilenie objawów HF [20]. Stosowanie dużych dawek diuretyków pętlowych prowadzi do utraty płynów, pogorszenia przepływu krwi przez kłębuszki nerkowe i w następstwie zmniejszenia filtracji stosowanych leków, przez co słabnie skuteczność ich działania [21, 22]. Procesy te mogą prowadzić do postępującego, ostrego pogorszenia czynności nerek, układowego niedociśnienia tętniczego i oporności na leki moczopędne [23, 24]. Krótkotrwała oporność na leki moczopędne wiąże się ze zwiększeniem aktywności angiotensyny II i aldosteronu [23, 24]. Ponadto diuretyki pętlowe stymulują wytwarzanie prostacykliny przez nerki, co zwiększa wydzielanie reniny. Wszystkie leki moczopędne mogą — poprzez zmniejszanie objętości płynu pozakomórkowego — pośrednio zwiększać aktywację neurohumoralną i hamować wydzielanie ANP, który hamuje aktywację neurohumoralną. Długotrwała oporność na leki moczopędne może się przyczyniać do powstawania zmian strukturalnych w nerkach, w szczególności przerostu komórek nabłonkowych w kanalikach dystalnych, co zwiększa dystalne wchłanianie zwrotne sodu i ogranicza wydalanie sodu i diurezę [23, 25].

W diagnostyce zespołu sercowo-nerkowego pomocne są biomarkery, nieinwazyjne badania obrazowe oraz inwazyjne monitorowanie hemodynamiczne [1–4]. Wśród biomarkerów sercowych w diagnostyce i stratyfikacji ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych stosuje się najczęściej troponiny (będące markerami uszkodzenia mięśnia sercowego), peptydy natriuretyczne (markery naprężenia mięśnia sercowego), wskaźnik supresora nowotworowego 2 (ST2, *suppressor of tumorigenicity 2*) oraz galektynę 3. Biomarkerami określającymi funkcję nerek są: kreatynina w surowicy krwi, cystatyna C oraz albuminuria. Biomarkerami wskazującymi na uszkodzenie cewek nerkowych są między innymi stężenia lipokalciny związanej z żelatynazą neutrofilów (NGAL, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) w surowicy krwi oraz w moczu, angiotensynogenu w moczu oraz alfa₁-mikroglobuliny [1–4].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklaruje brak konfliktu interesów.

FINANSOWANIE

Brak.

PIŚMIENNICTWO

- McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42(36): 3599–3726, doi: 10.1093/eurheartj/ehab368, indexed in Pubmed: 34447992.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023; 44(37): 3627–3639, doi: 10.1093/eurheartj/ehad195, indexed in Pubmed: 37622666.
- Kim JA, Wu L, Rodriguez M, et al. Recent developments in the evaluation and management of cardiorenal syndrome: a comprehensive review. *Curr Probl Cardiol.* 2023; 48(3): 101509, doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101509, indexed in Pubmed: 36402213.
- Braunwald E, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. *Braunwald's heart disease.* Saunders Elsevier, Philadelphia 2021.
- Felker GM, Mann DL. *Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease.* Elsevier, Philadelphia 2019.
- Rangaswami J, Mathew RO. Pathophysiological mechanisms in cardiorenal syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018; 25(5): 400–407, doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.006, indexed in Pubmed: 30309457.
- McGee EC, Gillinov AM, McCarthy PM. Reverse ventricular remodeling: mechanical options. *Curr Opin Cardiol.* 2006; 21(3): 215–220, doi: 10.1097/01.hco.0000221583.48748.d9, indexed in Pubmed: 16601460.
- Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 345(23): 1689–1697, doi: 10.1056/NEJMra000050, indexed in Pubmed: 11759649.
- Pucci A, Wharton J, Arbustini E, et al. Localization of brain and atrial natriuretic peptide in human and porcine heart. *Int J Cardiol.* 1992; 34(3): 237–247, doi: 10.1016/0167-5273(92)90020-4, indexed in Pubmed: 1532953.
- Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation.* 1995; 92(6): 1558–1564, doi: 10.1161/01.cir.92.6.1558, indexed in Pubmed: 7664440.
- DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev.* 1997; 77(1): 75–197, doi: 10.1152/physrev.1997.77.1.75, indexed in Pubmed: 9016301.
- Bottari SP, de Gasparo M, Steckelings UM, et al. Angiotensin II receptor subtypes: characterization, signalling mechanisms, and possible physiological implications. *Front Neuroendocrinol.* 1993; 14(2): 123–171, doi: 10.1006/frne.1993.1005, indexed in Pubmed: 8486206.
- Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999; 341(8): 577–585, doi: 10.1056/NEJM199908193410806, indexed in Pubmed: 10451464.
- Agrawal A, Naranjo M, Kanjanahattakij N, et al. Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction—an under-recognized clinical entity. *Heart Fail Rev.* 2019; 24(4): 421–437, doi: 10.1007/s10741-018-09768-9, indexed in Pubmed: 31127482.
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(7): 589–596, doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.068, indexed in Pubmed: 19215833.
- Damman K, Navis G, Smilde TDJ, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9(9): 872–878, doi: 10.1016/j.ejheart.2007.05.010, indexed in Pubmed: 17586090.

17. Ichikawa I, Pfeffer JM, Pfeffer MA, et al. Role of angiotensin II in the altered renal function of congestive heart failure. *Circ Res.* 1984; 55(5): 669–675, doi: 10.1161/01.res.55.5.669, indexed in Pubmed: 6091942.
18. Haase M, Müller C, Damman K, et al. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013; 182: 99–116, doi: 10.1159/000349969, indexed in Pubmed: 23689658.
19. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF-23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011; 121(11): 4393–4408, doi: 10.1172/JCI46122, indexed in Pubmed: 21985788.
20. Chiong JR, Cheung RJ. Loop diuretic therapy in heart failure: the need for solid evidence on a fluid issue. *Clin Cardiol.* 2010; 33(6): 345–352, doi: 10.1002/clc.20771, indexed in Pubmed: 20556804.
21. MacFadyen RJ, Ng Kam Chuen MJ, Davis RC. Loop diuretic therapy in left ventricular systolic dysfunction: has familiarity bred contempt for a critical but potentially nephrotoxic cardio renal therapy? *Eur J Heart Fail.* 2010; 12(7): 649–652, doi: 10.1093/eurjhf/hfq104, indexed in Pubmed: 20576834.
22. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology.* 2001; 96(3–4): 132–143, doi: 10.1159/000047397, indexed in Pubmed: 11805380.
23. Chiong JR, Cheung RJ. Loop diuretic therapy in heart failure: the need for solid evidence on a fluid issue. *Clin Cardiol.* 2010; 33(6): 345–352, doi: 10.1002/clc.20771, indexed in Pubmed: 20556804.
24. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology.* 2001; 96(3–4): 132–143, doi: 10.1159/000047397, indexed in Pubmed: 11805380.
25. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int.* 1989; 36(4): 682–689, doi: 10.1038/ki.1989.246, indexed in Pubmed: 2811065.

Europejskie i światowe wytyczne leczenia objawowego przewlekłego zespołu wieńcowego — dlaczego ranolazyna?

European and global guidelines for the symptomatic treatment of pulmonary arterial hypertension: why ranolazine?

Łukasz Kołtowski 

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy przeglądowej opisano rolę i miejsce ranolazyny w leczeniu przewlekłego zespołu wieńcowego. Ranolazyna działa głównie poprzez hamowanie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych w kardiomiocytach, skutkując efektywniejszą oksydacją węglowodanów, oraz przez hamowanie późnego prądu sodowego, co zmniejsza przeładowanie komórek jonami sodu i wapnia. Wykazuje również działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne, cytoprotekcyjne, przeciwniedokrwienne i przeciwartrytmiczne. Lek jest szczególnie wskazany w leczeniu choroby niedokrwiennej serca, zwłaszcza gdy objawy nie są skutecznie kontrolowane za pomocą leków beta-adrenolitycznych i antagonistów wapnia; wykazuje skuteczność w ograniczaniu objawów dławicowych i zwiększaniu tolerancji wysiłku. Cechują go również korzystne właściwości przeciwartrytmiczne — obniża ryzyko arytmii, w tym migotania przedsionków — oraz pożądane oddziaływanie w niewydolności serca, szczególnie u pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową, poprawia funkcję rozkurczową serca. Ranolazyna okazuje się również skuteczna w obniżaniu ryzyka epizodów niedokrwienych i kontroli dolegliwości stenokardialnych w ostrym zespole wieńcowym, a także w leczeniu niedokrwienia wynikającego z choroby mikrokrążenia lub naczyńioskurczowej.

Ponadto wykazuje działanie obniżające stężenie glukozy we krwi, szczególnie u chorych na cukrzycę, oraz może poprawiać funkcję prawej komory u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i *American College of Cardiology/American Heart Association* ranolazynę zaleca się w leczeniu przewlekłego zespołu wieńcowego. Wyróżnia się ona dobrym profilem bezpieczeństwa i wysoką skutecznością w połączeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi. Dostępna jest jako lek o przedłużonym działaniu w różnych dawkach, co pozwala na stosowanie strategii szybkiej eskalacji dawki w zależności od efektu klinicznego.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Łukasz Kołtowski
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: lukasz.koltowski@wum.edu.pl

Ranolazyna jest ważną opcją terapeutyczną w leczeniu choroby niedokrwiennej serca, wykazując korzystny profil działania i skuteczność w różnych sytuacjach klinicznych, w tym u pacjentów z zaburzeniami rytmu, niewydolnością serca, cukrzycą i nadciśnieniem płucnym.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (4), 161–171

Słowa kluczowe: przewlekły zespół wieńcowy, niedokrwienie, objawy, cukrzyca, zaburzenia rytmu, wytyczne

ABSTRACT

This review paper describes the role and place of ranolazine in the treatment of chronic coronary syndrome. Ranolazine acts mainly by inhibiting beta-oxidation of fatty acids in cardiomyocytes, resulting in more efficient carbohydrate oxidation, and by inhibiting the late sodium current, reducing the cellular overload of sodium and calcium ions. It also has antioxidant, anti-inflammatory, cytoprotective, anti-ischemic, and anti-arrhythmic effects.

The drug is particularly indicated for the treatment of ischemic heart disease, especially when symptoms are not effectively controlled by beta-blocker and calcium channel antagonists, showing efficacy in reducing angina symptoms and increasing exercise tolerance. It also shows beneficial antiarrhythmic properties, reducing the risk of arrhythmias, including atrial fibrillation, and is beneficial in the treatment of heart failure, particularly with preserved ejection fraction, improving cardiac diastolic function. Ranolazine is also proving effective in reducing the risk of ischemic episodes and controlling stenocardial complaints in acute coronary syndrome, as well as in the treatment of ischemia resulting from microvascular or vasoconstrictive disease.

In addition, it has shown blood glucose-lowering effects, especially in diabetic patients, and may improve right ventricular function in patients with pulmonary artery hypertension. In the European Society of Cardiology and American College of Cardiology/American Heart Association guidelines, ranolazine is recommended for the treatment of chronic coronary syndrome. It has a good safety profile and efficacy in combination with other antianginal drugs. It is available as an extended-release drug in different doses, with a recommendation to escalate the dose rapidly depending on the clinical effect.

Ranolazine is an important therapeutic option for the treatment of chronic coronary syndrome, demonstrating a favorable action profile and efficacy in a variety of clinical situations, including patients with arrhythmias, heart failure, diabetes, and pulmonary arterial hypertension.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (4), 161–171

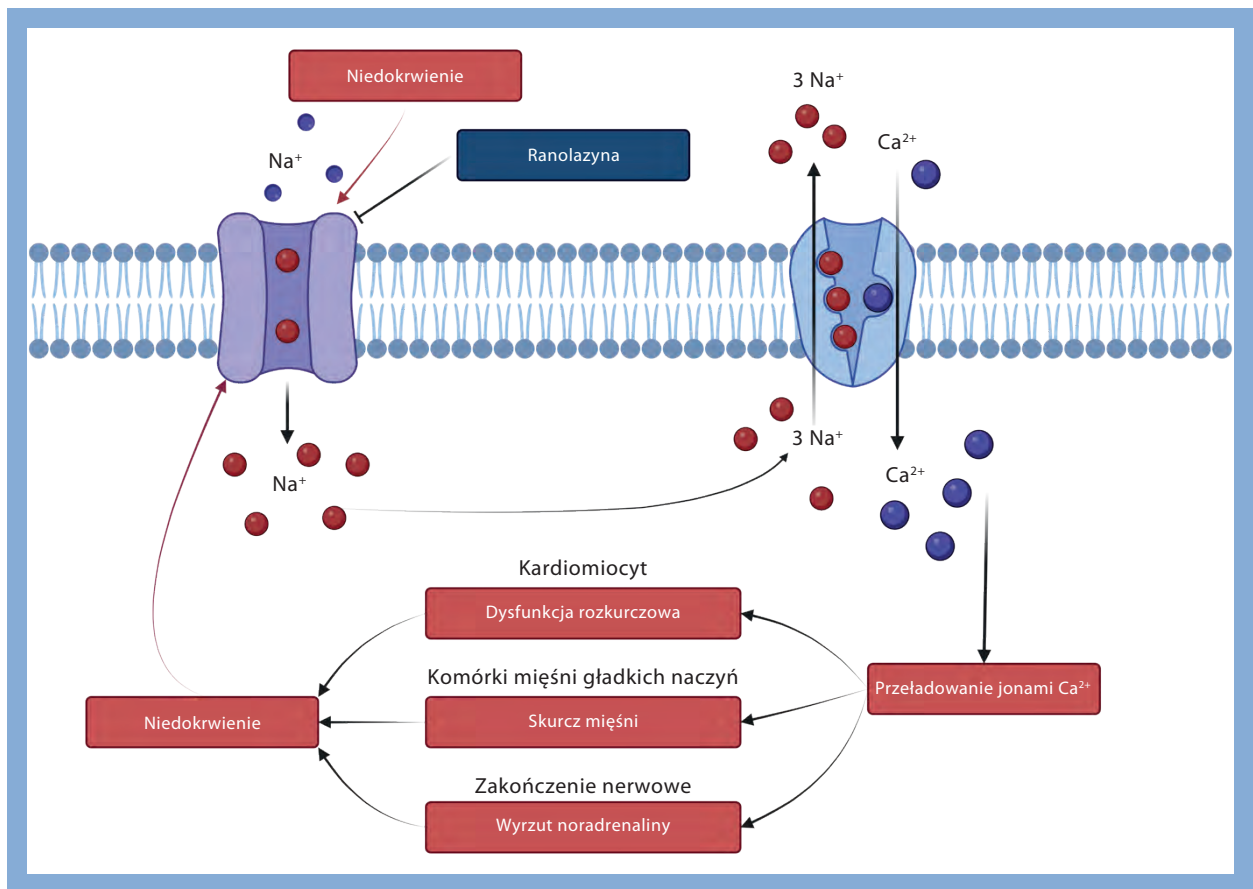
Key words: chronic coronary syndrome, ischemia, symptoms, diabetes, arrhythmias, guidelines

MECHANIZM DZIAŁANIA LEKU

Pierwszym poznany mechanizm działania ranolazyny było hamowanie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych prowadzące do przesterowania metabolizmu kardiomiocytów na bardziej efektywny tlenowo szlak oksydacji węglowodanów. Jak wskazują badania, wydajność skurczowa serca przy stałym poziomie zużycia tlenu jest większa, gdy synteza adenosynotryfosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*) odbywa się w drodze utleniania glukozy i mleczanów, a nie kwasów tłuszczowych [1–3]. Z czasem poznano kolejny, ważniejszy mechanizm działania rano-

lazyny, jakim jest hamowanie późnego prądu sodowego, a przez to ograniczenie niekorzystnego przeładowania komórek kardiomiocytów jonami sodu i wapnia. W efekcie dochodzi do relaksacji mięśnia sercowego, zwiększenia jego podatności i zmniejszenia sztywności rozkurczowej. Ponadto zwiększa się podatność rozkurczowa tętnic wieńcowych i obniża się tonus adrenergiczny (ryc. 1).

Dodatkowymi mechanizmami są hamowanie szybkiego prostowniczego prądu potasowego (wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego), hamowanie późnego kanału wapniowego typu L (skrócenie czasu trwania



Rycina 1. Podstawowy mechanizm niedokrwienny działania ranolazyny — hamowanie późnego prądu sodowego i wtórne ograniczenie napływu jonów potasu przez wymiennik sodowo-wapniowy (utworzono za pomocą BioRender.com)

potencjału), stabilizacja receptora ryanodynowego oraz bardzo łagodne działanie blokujące receptory beta-adrenergiczne [4, 5]. Działanie ranolazyny jest szczególnie zaznaczone w sytuacji stresu niedokrwiennego, gdy w wyniku niedotlenienia pojawiają się zaburzenia równowagi jonowej, zwiększa się stężenie wolnych rodników i wzrasta podatność na zaburzenia rytmu. W praktyce klinicznej ranolazyna oferuje działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne, cytoprotekcyjne, przeciwniedokrwienne, przeciwarytmiczne, modulujące metabolizm i poprawiające funkcję śródbłonna [6–9]. Mechanizm działania leku nie wpływa istotnie na częstość pracy serca ani na ciśnienie tętnicze, jest więc możliwość zwiększania dawki leku nieograniczona nietolerancją hemodynamiczną. Co ciekawe, ranolazyna działa tylko na komórki narażone na niedokrwienie, tym samym nie zmienia pracy zdrowych kardiomiocytów.

WSKAZANIA I CELE TERAPEUTYCZNE

Głównym wskazaniem rejestracyjnym ranolazyny pozostaje przewlekły zespół wieńcowy (CCS, *chronic*

coronary syndrome) powodujący objawy kliniczne mimo stosowania leków beta-adrenolitycznych i antagonistów wapnia lub gdy ich stosowanie nie jest przeciwwskazane, źle tolerowane lub niewystarczające. Warto podkreślić, że u co drugiego pacjenta nie udaje się skutecznie kontrolować objawów lekami pierwszego rzutu. Wynika to z faktu, że żaden z leków pierwszego rzutu nie obejmuje swoim działaniem podstawowego problemu, jakim jest związany z niedokrwieniem wzrost beta-oksydacji kwasów tłuszczowych nasilający zapotrzebowanie na tlen i akumulację mleczanów. Zależną od dawki skuteczność ranolazyny w kontroli objawów dławicowych oraz wydłużenia czasu tolerancji wysiłku wykazano po raz pierwszy w badaniu MARISA (*Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina*) [10]. W opublikowanym rok później badaniu RAN080 udowodniono, że w konfrontacji *head-to-head* ranolazyna wydłuża czas wysiłku względem atenololu [11]. Jak potwierdzono w kolejnych badaniach klinicznych, dołączenie ranolazyny do leczenia pierwszego rzutu przekłada się na dodatkową korzyść dla chorego w postaci poprawy wydolności fizycznej

i obniżenia ryzyka nawrotu dolegliwości bólowych związanych z niedokrwieniem. Do badania CARISA (*Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina*) włączono 800 chorych na CCS leczonych przeciwdławicowo beta-adrenolitykiem lub antagonistą wapnia, których przydzielono losowo do przyjmowania dawek 750 mg lub 1000 mg 2 razy/dobę, lub placebo. Stosowanie ranolazyny przełożyło się na 45-procentowe ograniczenie nawrotów dławicy w grupie przyjmującej 750 mg 2 razy/dobę leku ($p = 0,006$) i 55-procentowe w grupie leczonej dawką 1000 mg 2 razy/dobę ($p < 0,001$). Istotnie wydłużył się czas wysiłku (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*]: 2,04), czas do wystąpienia dolegliwości dławicowych (HR: 1,62) i czas do niedokrwienia w zapisie elektrokardiograficznym (EKG) (HR: 3,13) [12]. Nie obserwowano zjawiska rozwijania się tolerancji na ranolazynę, stwierdzonego u chorych przyjmujących azotany, ani efektu z odbicia (ang. *rebound effect*), jaki występuje na przykład przy nagłym odstawieniu beta-adrenolityków. Analogiczny wynik uzyskano w badaniu ERICA (*Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina*) ($n = 565$), do którego włączono chorych wykazujących objawy mimo leczenia amlodypiną w maksymalnych dawkach. Dołączanie ranolazyny pozwoliło na znaczne ograniczenie liczby epizodów dławicy piersiowej oraz zmniejszenie konieczności doraźnego stosowania azotanów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo [13]. Istotą powyższych efektów klinicznych jest niekwestionowany wpływ ranolazyny na poprawę jakości życia pacjentów z CCS, mający swoje wymierne korzyści w postaci powrotu do samodzielnego funkcjonowania, aktywności zawodowej, wykonywania codziennych obowiązków i aktywności rekreacyjnej. Redukcja lęku związanego z chorobą i poczucie niezależności poprawiają komfort psychiczny chorych i adherencję do terapii.

SZCZEGÓLNE GRUPY PACJENTÓW

Chorzy z zaburzeniami rytmu serca

Wyjściowo ranolazynę stosowano jako lek przeciwdławicowy, z czasem — na podstawie doświadczeń zdobytych w dużych badaniach klinicznych — dostrzeżono jej dodatkowe, korzystne właściwości przeciwaritmiczne. W omawianym wcześniej badaniu MERLIN-TIMI 36 (*Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes*), dzięki rutynowo stosowanemu 48-godzinnemu monitorowaniu EKG metodą Holtera, wykazano znaczącą redukcję istotnych klinicznie arytmii (73,7% vs. 83,1%; $p < 0,001$),

w tym nowych napadów migotania przedsionków (2,9% vs. 4,1%, ryzyko względne [RR, *relative risk*] 0,71; $p = 0,01$) oraz epizodów częstoskurczów komorowych w grupie otrzymującej ranolazynę (30% vs. 38%; $p < 0,001$) [14]. Skuteczność przeciwaritmiczna może sięgać efektów amiodaronu, co wykazano w populacji pacjentów po pomostowaniu aortalno-wieńcowym [15]. Miles i wsp. [15] opisali, że w grupie 393 chorych stosowanie 1500 mg ranolazyny przed operacją, a następnie 1000 mg 2 razy/dobę w okresie pooperacyjnym pozwala na redukcję epizodów migotania przedsionków do 26,5% w grupie leczonej amiodaronem i 17,5% w grupie leczonej ranolazyną ($p = 0,035$). Mechanizm komórkowy zaburzeń rytmu wynika z osłabienia szybkiego wczesnego dokomórkowego prądu sodowego i zwiększenia niskoamplitudowego prądu późnego sodowego. Ranolazyna hamuje arytmogenny późny prąd sodowy, co — jak się obecnie uważa — jest podstawowym mechanizmem jej działania przeciwaritmicznego, choć nie wyklucza się dodatkowego działania hamującego na prądy IKr, IKs, a być może również na ICaL.

Niewydolność serca

Pacjenci z niewydolnością serca są szczególną grupą mogącą odnieść korzyści ze stosowania ranolazyny. Jak wiadomo, patogeneza niewydolności serca jest złożonym procesem chorobowym, w którym ważną rolę odgrywają: niedokrwienie miokardium, dysfunkcja metabolizmu wewnątrzkomórkowego, zaburzenia relaksacji oraz zaburzenia rytmu serca. Ranolazyna poprzez swoje wielopoziomowe oddziaływanie na kardiomiocyty, poza efektem przeciwniedokrwinnym, wykazuje — szczególnie korzystne w tej grupie pacjentów — działanie hamujące przerost kardiomiocytów oraz proces włóknienia tkanek. Pacjenci z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) cechują się obniżonym współczynnikiem relaksacji lewej komory, zwiększoną sztywnością i niedopasowaniem naczyńiowo-komorowym. W metaanalizie obejmującej osiem badań służących ocenie stosowania ranolazyny u chorych z HFpEF wykazano korzystny wpływ na poprawę funkcji rozkurczowej ocenianej echokardiograficznie poprzez pomiar objętości końcowo rozkurczowej lewej komory oraz E/e' [16].

Ostry zespół wieńcowy

Najsilniejsze dowody na potwierdzenie skuteczności ranolazyny w leczeniu choroby wieńcowej pochodzą

z badania MERLIN-TIMI 36, do którego włączono 6560 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*). Chorych przydzielono losowo do leczenia ranolazyną lub przyjmowania placebo. Mimo braku różnic w liczbie dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych, dane potwierdziły bardzo dobry profil bezpieczeństwa leku, przy jednoczesnym obniżeniu ryzyka epizodów niedokrwiennych (HR: 0,87; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,76–0,99; $p = 0,03$) oraz poprawie kontroli dolegliwości stenokardialnych. Chorzy z grupy badanej rzadziej wymagali intensyfikacji leczenia przeciwdławicowego. Pacjenci z ACS stanowią wyjątkową populację; ryzyko dużych zdarzeń sercowych jest u nich znacznie podwyższone, a nawroty dolegliwości są częste, co prowadzi do kolejnych interwencji przezskórnych. W tym kontekście skuteczna terapia farmakologiczna ograniczająca objawy stanowi podstawowy cel nowoczesnego leczenia kardiologicznego [17].

Niedokrwienie/dławica bez istotnych przewężeń w tętnicach wieńcowych

U blisko 50% pacjentów z potwierdzonym niedokrwieniem miokardium lub typową stenokardią poddawanych koronarografii nie stwierdza się zmian w tętnicach wieńcowych (niedokrwienie/dławica bez istotnych przewężeń w tętnicach wieńcowych [INOCA, *ischemia with nonobstructive coronary arteries*/ANOCA, *angina with nonobstructive coronary arteries*]). W 80% przypadków u podłoża leżą zaburzenia funkcji mikrokrążenia (CMD, *coronary microvascular dysfunction*) lub dławica naczynioskurczowa (VSA, *vasospastic angina*) — rozpoznawane odpowiednio na podstawie obniżonej rezerwy wieńcowej ([CFR, *coronary flow reserve*] < 2,5), podwyższonego oporu naczyniowego ([IMR, *index of microcirculatory resistance*] > 25) (zalecenie klasy IIa, poziom dowodów B) lub dodatniej próby prowokacyjnej (zalecenie klasy IIb, poziom dowodów B). Niedokrwienie miokardium wynika w tych przypadkach z upośledzenia funkcji rozkurczowej naczyń mikrokrążenia, ich skurczu oraz przebudowy macierzy pozanaczyniowej uciskającej mikrokrążenie. Dysfunkcja mikrokrążenia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca (MI, *myocardial infarction*), hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [18]. Ponadto pacjenci z CMD są poddawani wielokrotnym koronarografiom z powodu utrzymujących się dolegliwości bólowych, co obniża jakość życia i generuje niepotrzebne

koszty dla systemu ochrony zdrowia. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) leczenie CMD powinno być ukierunkowane na dominujący mechanizm dysfunkcji mikrokrążenia.

Badanie CorMiCa

Stratyfikacja farmakoterapii w zależności od fenotypu CMD i VSA stanowiła przedmiot badania CorMiCa (CORonary MICrovascular Angina) — pierwszej i największej próby z randomizacją poświęconej leczeniu pacjentów z INOCA. Ranolazyna była jednym z leków zalecanych u pacjentów z potwierdzoną CMD (leczenie celowane). Po roku uzyskano istotną różnicę w redukcji dławicy piersiowej i poprawie jakości życia na korzyść pacjentów przypisanych do grupy poddanej leczeniu celowanemu [19].

Vilano i wsp.

Grupa włoskich badaczy przeprowadziła randomizowaną próbę kliniczną służącą porównaniu *head-to-head* leczenia iwabradyną i ranolazyną w populacji pacjentów z rozpoznaną CMD (CFR < 2,5). Przez 4 tygodnie stosowano dawki 375 mg ranolazyny w porównaniu z 5 mg iwabradyny. Grupa otrzymująca ranolazynę cechowała się istotnie lepszą kontrolą objawów według kwestionariusza SAQ (*Seattle Angina Questionnaire*) oraz osiągała lepsze wyniki w teście wysiłkowym [20].

Merz i wsp.

Ocena skuteczności ranolazyny u kobiet z INOCA i potwierdzoną CMD (CFR < 2,5) wykazała, że dawka 500–1000 mg 2 razy/dobę względem placebo (randomizacja 1:1) przekłada się na poprawę perfuzji mięśnia sercowego oraz zmniejszenie objawów dławicowych już po 2 tygodniach leczenia. Efektu tego nie obserwowano u pacjentek z INOCA, ale z CFR powyżej 3,0. Jednocześnie autorzy podkreśli, że inwazyjny pomiar CFR był dokładniejszy względem oceny nieinwazyjnej w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) [21].

Badanie ChaMP-CMD

Przełomowym badaniem klinicznym poświęconym farmakoterapii w zespołach INOCA, ANOCA oraz CMD opublikowanym w roku 2023 była prospektywna próba kliniczna ChaMP-CMD. Autorzy postawili sobie za cel wykazanie, że obniżenie CFR poniżej wartości 2,5

pozwała identyfikować pacjentów, u których leczenie przeciwniedokrwiennie ranolazyną przełoży się na korzyść w postaci wydłużenia czasu wysiłku. Włączeni do badania pacjenci z ANOCA (wysiłkowy ucisk w klatce piersiowej, zachowana frakcja wyrzutowa lewej komory > 50% i drożne tętnice wieńcowe z cząstkową rezerwą przepływu > 0,80) byli losowo przydzielani do leczenia ranolazyną lub amlodypiną przez 4 tygodnie. Badanie miało skrzyżowany schemat, w którym po 4 tygodniach leczenia jednym lekiem chorzy trafiali do drugiej grupy, w której otrzymywali drugi lek. Przez ostatnie 4 tygodnie pacjenci nie otrzymywali żadnego leku przeciwdławicowego. Dawka ranolazyny była zwiększona do czasu uzyskania kontroli objawów, 47% pacjentów przyjmowało 375 mg, 11% — dawkę 500 mg i 42% — dawkę 750 mg. U pacjentów z CMD wykazano istotną poprawę tolerancji wysiłku oraz wydłużenie czasu wysiłku w trakcie leczenia ranolazyną. Poprawa utrzymywała się w okresie leczenia i była utracona po jego odstawieniu. Obniżenie CFR było jedynym istotnym predyktorem korzystnej odpowiedzi na leczenie ranolazyną z optymalnym punktem odcięcia 2,5 (95% CI: 2,24–2,71). U chorych z prawidłowym CFR (niespełnienie kryteriów diagnostycznych CMD) leczenie ranolazyną nie przekładało się na wydłużenie czasu wysiłku, co stanowi potwierdzenie celowanego mechanizmu działania leku.

Pacjenci z zespołem metabolicznym i cukrzycą

W wielu badaniach klinicznych wykazano, że ranolazyna ma właściwości przeciwcukrzycowe; obniża stężenia glukozy we krwi i hemoglobiny glikozylowanej (HbA_{1c}) oraz zwiększa wrażliwość na insulinę [22]. W badaniach na zwierzętach dowiedziono, że leczenie ranolazyną prowadzi do poprawy funkcji komórek beta trzustki. Ranolazyna w dawce 20 mg/kg 2 razy/dobę, podawana przez 8 tygodni myszom z cukrzycą indukowaną streptozotocyną, doprowadziła do obniżenia stężeń glukozy na czczo i HbA_{1c} w grupie leczonej ranolazyną. Myszy leczone ranolazyną cechowały zdrowsza morfologia wysepek i znacznie większa masa komórek beta [23].

W badaniach u pacjentów z otyłością i stanem przedcukrzycowym Caminiti i wsp. [24] wykazali, że włączenie 500 mg ranolazyny w dawce 2 razy/dobę przekłada się na istotną poprawę wskaźnika insulinooporności HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment*) w okresie 12 tygodni leczenia ($z\ 3,1 \pm 1,7$ do $2,3 \pm 0,9$; $p = 0,02$) [24]. Ranolazyna pozwala także obniżyć zapotrzebowania na leki przeciwcukrzycowe. W badaniu Pettus i wsp. [25] u pa-

cjentów przydzielonych metodą randomizacji do leczenia ranolazyną dawkę metforminy zmniejszono do 1000 mg/dobę, natomiast grupa otrzymująca placebo nadal przyjmowała metforminę w dawce 2000 mg/dobę. Dodanie ranolazyny do leczenia chorych na cukrzycę prowadziło do zmniejszenia glikemii. Efekt ten zaobserwowano zarówno w metaanalizie obejmującej badania wśród chorych na cukrzycę oraz pacjentów bez cukrzycy, jak i w badaniach obejmujących wyłącznie chorych na cukrzycę.

W opublikowanej przez Teoh i wsp. [26] metaanalizie, obejmującej siedem badań z randomizacją (łącznie 6543 pacjentów), wykazano istotne zmniejszenie HbA_{1c} zarówno u chorych na cukrzycę, jak i u pacjentów bez cukrzycy, bez ryzyka indukcji hipoglikemii. Stosowane w badaniach dawki wahały się od 500 mg do 1000 mg 2 razy/dobę, a czas leczenia od 8 do 24 tygodni. Największą, bo o $-0,41\%$ (95% CI: $-0,58\%$ do $-0,25\%$; $p < 0,00001$), redukcję HbA_{1c} zaobserwowano u chorych na cukrzycę [26]. Nie stwierdzono jednak istotnego zmniejszenia stężenia glukozy na czczo u pacjentów leczonych ranolazyną w porównaniu z placebo. Sugerowałoby to, że poprawa ogólnej glikemii wynikała z poprawy profilu glikemii poposiłkowej, a nie glikemii na czczo.

Stężenie glukozy na czczo zależy od glikogenolizy, natomiast glikemia poposiłkowa zależy od odpowiedzi insulinowej na skład posiłku. Mechanizm działania ranolazyny w cukrzycy jest nadal dyskutowany. Na poziomie molekularnym ranolazyna oddziałuje na szlak wydzielania insuliny oraz na receptory transporterów glukozy (GLUT), które wpływają na transport glukozy do komórek. W obniżaniu glukozy może pośredniczyć blokada kanałów sodowych w komórkach alfa trzustki, w wyniku której dochodzi do obniżenia poposiłkowego i bazowego stężenia glukagonu, co prowadzi do zmniejszenia hiperglikemii [27]. Podsumowując, dotychczasowe wyniki kliniczne potwierdzają, że ranolazyna ma właściwości obniżające stężenie glukozy, działa ochronnie na komórki beta, zwiększa wydzielanie insuliny w sposób zależny od glukozy i nie wykazuje zwiększonego ryzyka hipoglikemii.

Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Funkcja prawej komory jest głównym czynnikiem determinującym rokowanie u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH, *pulmonary arterial hypertension*). W warunkach zwiększonego obciążenia następczego dochodzi początkowo do kompensacyjnego przerostu prawej komory, który z czasem jest niewystar-

czający, pojawia się poszerzenie jam serca, co ostatecznie prowadzi do niewydolności prawokomorowej i śmierci. Potencjalne korzyści ze stosowania ranolazyny w tej trudnej grupie pacjentów wykazano w małej grupie 22 pacjentów z nadciśnieniem płucnym i z obniżoną poniżej 45% frakcją prawej komory, których losowo przydzielono do grupy leczenia ranolazyną lub przyjmowania placebo. W okresie 6 miesięcy obserwowano istotną poprawę frakcji wyrzutowej prawej komory (22,5% vs. 39,6%; $p = 0,005$), objętości wyrzutowej (69,4 ml vs. 97,0 ml; $p = 0,004$) oraz zmniejszenia zapotrzebowania na tlen [28].

RANOLAZYNA W WYTYCZNYCH TOWARZYSTW KARDIOLOGICZNYCH

W 2023 roku amerykańskie towarzystwa *American College of Cardiology Foundation* i *American Heart Association* opublikowały wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca. Ranolazynę zalecono pacjentom z CCS, u których objawy utrzymują się mimo leczenia beta-adrenolitykiem, antagonistą wapnia lub długodziałającymi azotanami (klasa zaleceń I, poziom dowodów B w badaniu z randomizacją [B-R]). Warto zaznaczyć, że u pacjentów z prawidłową czynnością lewej komory dodanie iwabradyny do standardowej terapii przeciwdławicowej uznano za potencjalnie szkodliwe (klasa zaleceń III, poziom dowodów B-R). Trimetazydyna nie znalazła się w wytycznych ze względu na jej niedostępność w Stanach Zjednoczonych [29].

W wytycznych ESC z 2019 roku dotyczących diagnostyki i leczenia CCS ranolazynę zalecono w trzech sytuacjach klinicznych:

- 1) jako lek pierwszego rzutu u osób z wyjściowo niską częstością rytmu serca i niskim ciśnieniem tętniczym

w celu zmniejszenia częstości występowania dławicy piersiowej i poprawy tolerancji wysiłku (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów C);

- 2) w leczeniu pierwszego rzutu u wybranych pacjentów w połączeniu z beta-adrenolitykiem lub antagonistą wapnia zależnie od częstości rytmu serca, ciśnienia tętniczego i tolerancji (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów B);
- 3) w celu zmniejszenia częstości występowania dławicy piersiowej i poprawy tolerancji wysiłku u osób, które nie tolerują beta-adrenolityków, antagonistów wapnia i długodziałających azotanów, występują u nich przeciwwskazania do stosowania leków z tych grup lub u których objawy nie są odpowiednio kontrolowane przez leki z tych grup (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B) [30].

Ponadto w wytycznych ESC z 2021 roku dotyczących diagnozowania i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca zalecono ranolazynę u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory i CCS (klasa zaleceń IIb) [31].

Wreszcie Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (CCS, *Canadian Cardiovascular Society*), które przez ostatnie 10 lat nie wydało żadnego dokumentu wytycznych w leczeniu CCS, już w roku 2012 w zaleceniach dotyczących postępowania z pacjentami z oporną na leczenie dławicą piersiową rekomendowało stosowanie ranolazyny u pacjentów niezdolnych do tolerowania optymalnych dawek konwencjonalnych leków przeciwdławicowych (słabe zalecenie, umiarkowana jakość dowodów) [32].

W tabeli 1 podsumowano informacje o miejscu ranolazyny w poszczególnych, opisanych wyżej, wytycznych.

Tabela 1. Miejsce ranolazyny w wytycznych leczenia kardiologicznego

Wskazanie	ESC 2019	AHA/ACC 2023	CCS 2012
Leczenie pierwszego rzutu w celu zmniejszenia częstości występowania dławicy piersiowej i poprawy tolerancji wysiłku	<input checked="" type="checkbox"/> (↓ HR lub ↓ BP) IIb/C <input checked="" type="checkbox"/> (w połączeniu z BB/CCB) IIB/B	–	–
Leczenie drugiego rzutu w celu zmniejszenia częstości występowania dławicy piersiowej/poprawy tolerancji wysiłku	<input checked="" type="checkbox"/> IIa/B	<input checked="" type="checkbox"/> I/B-R	<input checked="" type="checkbox"/>

ACC — *American College of Cardiology*; AHA — *American Heart Association*; BB (*beta-blocker*) — beta-adrenolityk; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; CCB (*calcium channel blocker*) — antagonist wapnia; CCS (*Canadian Cardiovascular Society*) — Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne; ESC (*European Society of Cardiology*) — Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; HR (*heart rate*) — częstość rytmu serca

Tabela 2. Leki przeciwniedokrwienne — porównanie charakterystyk

Charakterystyka	Ranolazyna	Trimetazydyna	Iwabradyna	Nikorandil
Mechanizm działania	Selektywne hamowanie późnego prądu sodowego, hamowanie metabolizmu kwasów tłuszczowych	Hamowanie metabolizmu kwasów tłuszczowych, zapobieganie niedoborom ATP w kardiomiocytach	Wybiórcze blokowanie prądu f w węzle zatokowo-przedsionkowym	Otwieranie zależnych od ATP kanałów potasowych
Efekt kliniczny	Modulacja metabolizmu kardiomiocyty Działanie przeciwaritmiczne Zwiększenie relaksacji miokardium	Modulacja metabolizmu kardiomiocyty	Działanie chronotropowo ujemne	Rozszerzenie tętniczek oporowych i żył Rozszerzenie tętnic wieńcowych
Dawka	375 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, 2 ×/d. (dawka testowana w badaniach)	20 mg 3 ×/d., 35 mg 2 ×/d. (formuła o przedłużonym działaniu)	5–7,5 mg 2 ×/d.	10–40 mg
Wskazanie	Przewlekły zespół wieńcowy	Przewlekły zespół wieńcowy	Przewlekły zespół wieńcowy Niewydolność serca	Przewlekły zespół wieńcowy
Dodatkowe działanie w cukrzycy	Tak	Nie	Nie	Nie
Dodatkowe działanie w migotaniu przedsionków	Tak	Nie	Nie	Nie
Dodatkowe działanie w niewydolności serca	Tak	Nie	Tak	Nie
Łączenie z beta-adrenolitykiem	Tak	Tak	Ostrożnie	Ostrożnie
Łączenie z antagonistą wapnia	Tak	Tak	Ostrożnie	Ostrożnie
Rok i miejsce pierwszej rejestracji	2006, Stany Zjednoczone	1978, Francja	2005, Europa	1983, Europa
Dostępność w Polsce	Tak	Tak	Tak	Nie

ATP (*adenosine triphosphate*) — adenozyntrifosforan

RANOLAZYNA NA TLE INNYCH LEKÓW PRZECIWNIEDOKRWIENNYCH

Ranolazyna na tle innych leków przeciwniedokrwienych wyróżnia się dobrym profilem bezpieczeństwa oraz brakiem działania hipotensyjnego i negatywnego wpływu na czynność serca. Ze względu na swój potrójny mechanizm działania dystansuje o 28 lat starszą trimetazydynę, oferując chorym dodatkowe działanie przeciwaritmiczne i poprawiające relaksację miokardium. Tym samym w grupie leków metabolicznych trudno jest mówić o efekcie klasy, a każdą z molekuł należy traktować indywidualnie. W zakresie właściwości przeciwdławicowych wykazuje efekt addytywny względem antagonisty wapnia (m.in. amlodypiny) i beta-adrenolityków. Analogicznie w połączeniu z amiodaronem wykazuje działanie synergistyczne w utrzymaniu rytmu zatokowego u chorych z napadowym migotaniem przedsionków. Korzystne działanie hipoglikemiczne, wynikające z redukcji hiperglikemii poposiłkowej, wzmacnia jej pozycję jako

leku z wyboru w ograniczaniu objawów niedokrwienia u chorych na cukrzycę (tab. 2).

RANOLAZYNA W PRAKTYCE KLINICZNEJ Dawkowanie i farmakokinetyka

Ranolazyna jest dostępna jako lek o przedłużonym działaniu w dawkach 375 mg, 500 mg i 750 mg przeznaczonych do podawania 2 razy/dobę. Efekt przeciwdławicowy jest wprost proporcjonalny do dawki, dlatego kluczowe jest jej szybkie zwiększenie po 2–4 tygodniach. W badaniu MERLIN-TIMI 36 83% pacjentów przyjmowało dawkę 1000 mg 2 razy/dobę, a dawki 750 mg, 500 mg i 375 mg przyjmowało odpowiednio zaledwie 6%, 7% i 2%. Po podaniu doustnym ranolazyna osiąga najwyższe stężenie w osoczu już po 2–6 godzinach, co wynika z jej wysokiej biodostępności, a docelowe, pełne stężenie terapeutyczne — w 3. dobie regularnego zażywania. Okres półtrwania leku wynosi 7 godzin. Ranolazyna jest metabolizowana przez cytochrom CYP3A4 oraz CYP2D6,

a 75% ulega wydaleniu z moczem. Zwiększenia stężenia ranolazyny (hamowanie CYP3A4) można się spodziewać w przypadku jej łącznego stosowania z niektórymi lekami przeciwgrzybiczymi (ketokonazolem — połączenie przeciwwskazane), werapamillem, diltiazemem i antybiotykami makrolidowymi (zachować ostrożność) oraz po spożyciu soku grejpfrutowego. Ranolazyna zwiększa z kolei stężenia werapamilu i digoksyny (konieczna korekta dawki).

Bezpieczeństwo

Formuła o przedłużonym uwalnianiu jest dobrze tolerowana. Lek pozbawiony jest ujemnego działania chronotropowego i hipotensyjnego, dzięki czemu może być stosowany nawet wtedy, gdy beta-adrenolityki, antagoniści wapnia i azotany są przeciwwskazane. Dane z obserwacji wieloletniej wskazują, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi są zawroty głowy (11,8%), zaparcia (10,9%) i obrzęki obwodowe (8,3%) [33]. W wyniku stosowania leku może dochodzić do nieznacznego, bo o 2–6 ms, wydłużenia odcinka QTc, nie wykazano jednak, by było ono istotne klinicznie ani zwiększało ryzyko wystąpienia *torsades de pointes*. U pacjentów z chorobą nerek stężenie leku w osoczu może się zwiększać o około 50%. Ranolazyna jest przeciwwskazana u pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m², dializowanych lub z umiarkowaną i silną niewydolnością wątroby. Brakuje doniesień o stosowaniu ranolazyny u pacjentów po przeszczepieniu wątroby i nerek.

Profil pacjenta

Populacja pacjentów, którzy odniosą korzyści z przyjmowania ranolazyny, obejmuje przede wszystkim chorych na CCS i z utrzymującymi się dolegliwościami dławicowymi mimo stosowania beta-adrenolityków i antagonistów wapnia lub u których te leki nie mogą być stosowane w pełnych dawkach. Warto jest mieć na uwadze pacjentów obciążonych licznymi czynnikami ryzyka, w tym z cukrzycą, zespołem metabolicznym, migotaniem przedsionków i niewydolnością serca — w tych podgrupach pacjentów warto wykorzystać dodatkowe właściwości ranolazyny. Dobór leków niewątpliwie przysparza problemów u chorych z ANOCA/INOCA — w ich przypadku warto pamiętać, że CFR poniżej 2,5 identyfikuje osoby, które najpewniej dobrze odpowiedzą na ranolazynę. Terapię rozpoczyna się, podając lek doustnie 2 razy/dobę w dawce 375 mg lub 500 mg i po 2–4 tygo-

dniach zwiększa się ją, pamiętając, że efekt kliniczny jest bezpośrednio zależny od dawki — im większa, tym lepszy efekt przeciwdławicowy. Wdrażając leczenie, można się przede wszystkim spodziewać poprawy w zakresie objawów stenokardialnych, wydłużenia dystansu chromania i zmniejszenia zużycia azotanów wziewnych, u chorych z migotaniem przedsionków — lepszej kontroli rytmu, natomiast w cukrzycy — lepszego wyrównania glikemii i zmniejszenia stężenia HbA_{1c}.

PODSUMOWANIE

Ranolazyna jest antagonistą późnego kanału sodowego, który optymalizuje stabilność elektryczną kardiomyocytów, poprawia profil energetyczny i przeciwdziała dysfunkcji mechanicznej, zapobiegając sztywności mięśnia sercowego. Wykazuje działanie metaboliczno-przeciw-niedokrwienne, a przy tym cechuje się właściwościami przeciwarytmicznymi, ograniczając zaburzenia komorowe i nadkomorowe. Złożony efekt farmakologiczny pozycjonuje ją jako lek preferowany u pacjentów z CCS i obciążonych licznymi czynnikami ryzyka oraz wielochorobowością, w tym z cukrzycą i migotaniem przedsionków.

KONFLIKT INTERESÓW

Granty edukacyjne, honoraria za wykłady, udział w radach naukowych: Abbott Polska, Servier Polska, Holsten Pharma, Adamed Polska, Polpharma.

FINANSOWANIE

Artykuł zamówiony przez wydawcę.

PIŚMIENNICTWO

1. Mjos OD. Effect of free fatty acids on myocardial function and oxygen consumption in intact dogs. *J Clin Invest.* 1971; 50(7): 1386–1389, doi: 10.1172/JCI106621, indexed in Pubmed: 5090055.
2. Simonsen S, Kjekshus JK. The effect of free fatty acids on myocardial oxygen consumption during atrial pacing and catecholamine infusion in man. *Circulation.* 1978; 58(3 Pt 1): 484–491, doi: 10.1161/01.cir.58.3.484.
3. Korvald C, Elvenes OP, Myrnes T. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 278(4): H1345–H1351, doi: 10.1152/ajpheart.2000.278.4.H1345, indexed in Pubmed: 10749732.
4. Parikh A, Mantravadi R, Kozhevnikov D, et al. Ranolazine stabilizes cardiac ryanodine receptors: a novel mechanism for the suppression of early afterdepolarization and torsades de pointes in long QT type 2. *Heart Rhythm.* 2012; 9(6): 953–960, doi: 10.1016/j.hrthm.2012.01.010, indexed in Pubmed: 22245792.
5. Parikh A, Mantravadi R, Kozhevnikov D, et al. Ranolazine stabilizes cardiac ryanodine receptors: a novel mechanism for the suppression of early afterdepolarization and torsades de pointes in long QT type 2.

- Heart Rhythm. 2012; 9(6): 953–960, doi: 10.1016/j.hrthm.2012.01.010, indexed in Pubmed: 22245792.
6. Dogan Z, Durmus S, Ergun DD, et al. Ranolazine exhibits anti-inflammatory and antioxidant activities in H9c2 cardiomyocytes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023; 27(7): 2953–2963, doi: 10.26355/eurrev_202304_31927, indexed in Pubmed: 37070896.
 7. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. MARISA Investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(8): 1375–1382, doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.045, indexed in Pubmed: 15093870.
 8. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, et al. MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA.* 2007; 297(16): 1775–1783, doi: 10.1001/jama.297.16.1775, indexed in Pubmed: 17456819.
 9. Deshmukh SH, Patel SR, Pinassi E, et al. Ranolazine improves endothelial function in patients with stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2009; 20(5): 343–347, doi: 10.1097/MCA.0b013e-32832a198b, indexed in Pubmed: 19444092.
 10. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. MARISA Investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(8): 1375–1382, doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.045, indexed in Pubmed: 15093870.
 11. Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, et al. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2005; 95(3): 311–316, doi: 10.1016/j.amjcard.2004.09.025, indexed in Pubmed: 15670536.
 12. Sendón JL, Lee S, Cheng ML, et al. CARISA study investigators. Effects of ranolazine on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina receiving maximally-tolerated background therapy: analysis from the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) randomized trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2012; 19(5): 952–959, doi: 10.1177/2047487312450133, indexed in Pubmed: 22689417.
 13. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, et al. ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(3): 566–575, doi: 10.1016/j.jacc.2006.05.044, indexed in Pubmed: 16875985.
 14. Scirica BM, Belardinelli L, Chaitman BR, et al. Effect of ranolazine on atrial fibrillation in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Europace.* 2015; 17(1): 32–37, doi: 10.1093/europace/euu217, indexed in Pubmed: 25210025.
 15. Miles RH, Passman R, Murdock DK. Comparison of effectiveness and safety of ranolazine versus amiodarone for preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2011; 108(5): 673–676, doi: 10.1016/j.amjcard.2011.04.017, indexed in Pubmed: 21726841.
 16. Cempaka Putri DK, Andrianto A, Al-Farabi MJ, et al. Efficacy of ranolazine to improve diastolic performance in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Cardiol.* 2023; 18: e02, doi: 10.15420/ecr.2022.10, indexed in Pubmed: 36844933.
 17. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, et al. MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA.* 2007; 297(16): 1775–1783, doi: 10.1001/jama.297.16.1775, indexed in Pubmed: 17456819.
 18. Nishi T, Murai T, Ciccirelli G, et al. Prognostic value of coronary microvascular function measured immediately after percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease: an international multicenter study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019; 12(9): e007889, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007889, indexed in Pubmed: 31525096.
 19. Ford TJ, Stanley B, Good R, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the cormica trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(23 Pt A): 2841–2855, doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.006, indexed in Pubmed: 30266608.
 20. Villano A, Di Franco A, Nerla R, et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2013; 112(1): 8–13, doi: 10.1016/j.amjcard.2013.02.045, indexed in Pubmed: 23558043.
 21. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J.* 2016; 37(19): 1504–1513, doi: 10.1093/eurheartj/ehv647, indexed in Pubmed: 26614823.
 22. Guerra-Ojeda S, Jorda A, Aldasoro C, et al. Improvement of vascular insulin sensitivity by ranolazine. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(17), doi: 10.3390/ijms241713532, indexed in Pubmed: 37686345.
 23. Ning Y, Zhen W, Fu Z, et al. Ranolazine increases β -cell survival and improves glucose homeostasis in low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011; 337(1): 50–58, doi: 10.1124/jpet.110.176396, indexed in Pubmed: 21228065.
 24. Caminiti G, Fossati C, Battaglia D, et al. Ranolazine improves insulin resistance in non-diabetic patients with coronary heart disease. A pilot study. *Int J Cardiol.* 2016; 219: 127–129, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.003, indexed in Pubmed: 27323337.
 25. Pettus J, McNabb B, Eckel RH, et al. Effect of ranolazine on glycaemic control in patients with type 2 diabetes treated with either glimepiride or metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18(5): 463–474, doi: 10.1111/dom.12629, indexed in Pubmed: 26749407.
 26. Teoh Ikh, Banerjee M. Effect of ranolazine on glycaemia in adults with and without diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Open Heart.* 2018; 5(2): e000706, doi: 10.1136/openhrt-2017-000706, indexed in Pubmed: 30613407.
 27. Dhalla AK, Yang M, Ning Y, et al. Blockade of Na⁺ channels in pancreatic α -cells has antidiabetic effects. *Diabetes.* 2014; 63(10): 3545–3556, doi: 10.2337/db13-1562, indexed in Pubmed: 24812428.
 28. Teixeira-Fonseca JL, de Lima Conceição MR, Leal-Silva P, et al. Ranolazine exerts atrial antiarrhythmic effects in a rat model of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2023; 132(5): 359–368, doi: 10.1111/bcpt.13845, indexed in Pubmed: 36799082.
 29. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. Writing Committee Members. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 82(9): 833–955, doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.003, indexed in Pubmed: 37480922.
 30. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41(3): 407–477, doi: 10.1093/eurheartj/ehz425, indexed in Pubmed: 31504439.
 31. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. Authors/Task Force Members; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022; 24(1): 4–131, doi: 10.1002/ehfj.2333, indexed in Pubmed: 35083827.

32. McGillion M, Arthur HM, Cook A, et al. Canadian Cardiovascular Society, Canadian Pain Society. Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society joint guidelines. *Can J Cardiol.* 2012; 28(2 Suppl): S20–S41, doi: 10.1016/j.cjca.2011.07.007, indexed in Pubmed: 22424281.
33. Koren MJ, Crager MR, Sweeney M. Long-term safety of a novel anti-anginal agent in patients with severe chronic stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(10): 1027–1034, doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.067, indexed in Pubmed: 17349881.

Starzenie się serca i aorty — różnicowanie w echokardiografii fizjologicznych zmian związanych z wiekiem

Aging of the heart and aorta: differentiation in echocardiography of physiological age-related changes

Emil Dadański¹, Katarzyna Góra¹, Marek Rajzer^{1, 2}, Agnieszka Olszanecka^{1, 2}

¹Oddział Kliniczny Kardiologii, Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

²Klinika Kardiologii, Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

STRESZCZENIE

W związku z wydłużeniem życia procesy starzenia serca i naczyń oraz różnicowanie zmian fizjologicznych i patologicznych wymagają szczególnej uwagi. Badanie echokardiograficzne jest podstawowym narzędziem nowoczesnej kardiologii. W badaniu osób w starszym wieku można zaobserwować wiele zmian w strukturze i czynności serca i naczyń, których znaczenie kliniczne wymaga interpretacji w szerszym kontekście — objawów pacjenta, chorób współistniejących i stanu funkcjonalnego. W pracy przedstawiono zakres zmian fizjologicznych zachodzących w sercu w procesie starzenia oraz przykłady patologicznych zmian strukturalnych, których ocena może stanowić wyzwanie w odniesieniu do najpowszechniejszej metody obrazowania serca, jaką jest echokardiografia. Zmiany związane z wiekiem obejmujące wzrost masy lewej komory, zmniejszenie jej wymiaru, zaburzenia relaksacji, powiększenie przedsiionka, poszerzenie aorty, akumulację tkanki tłuszczowej oraz pogrubienie i kalcyfikację zastawek zilustrowano obrazami echokardiograficznymi.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (4), 172–182

Słowa kluczowe: starzenie, echokardiografia, funkcja rozkurczowa, przerost lewej komory, zmiany degeneracyjne

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Agnieszka Olszanecka, prof. UJ
I Klinika Kardiologii, Elektrokardiologii Interwencyjnej
oraz Nadciśnienia Tętniczego, Collegium Medicum
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
ul. Jakubowskiego 2, 30–688 Kraków
tel. 12 400 21 50
e-mail: agnieszka.olszanecka@uj.edu.pl

ABSTRACT

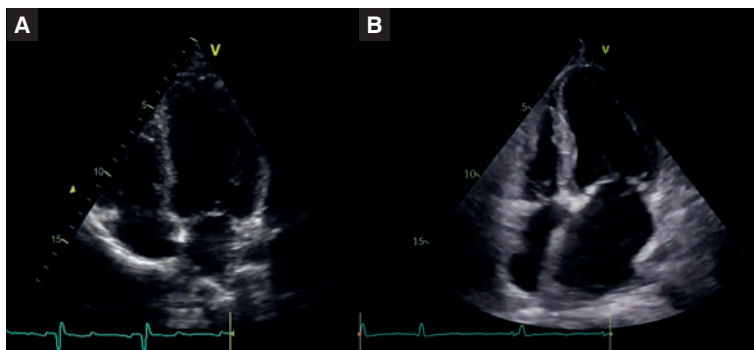
Due to the increasing life expectancy, the aging processes of the heart and vessels, as well as the differentiation of physiological and pathological changes, require special attention. Echocardiography is a fundamental tool in modern cardiology. In the examination of elderly individuals, a range of changes in the structure and function of the heart and vessels can be observed, the clinical significance of which needs interpretation in a broader context — considering patient symptoms, coexisting diseases, and functional status. This paper presents the scope of physiological changes occurring in the heart during the aging process and provides examples of pathological structural changes, the assessment of which can be challenging, especially in relation to the most common method of cardiac imaging, echocardiography. Age-related changes include an increase in left ventricular mass, reduction in its dimensions, relaxation impairment, atrial enlargement, aortic dilation, accumulation of adipose tissue, and thickening as well as calcification of valves — illustrated by echocardiographic images.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (4), 172–182

Key words: aging, echocardiography, diastolic function, left ventricular hypertrophy, valve degeneration

WPROWADZENIE

W ostatnich dziesięcioleciach odnotowano znamienny wzrost liczby osób w starszym wieku. Taka zmiana struk-



Rycina 1. Przekłatkowe badanie echokardiograficzne w projekcji koniuszkowej, czterojamowej. Porównanie obrazu echokardiograficznego zdrowych osób w wieku 33 lat (A) i 83 lat (B). Widoczne zmiany proporcji jam serca, z powiększeniem lewego przedsionka, pogrubieniem płatków zastawki mitralnej oraz zmianą geometrii lewej komory

tury społeczeństw obserwowana prawie na całym świecie powodowana jest poprawą zdrowia populacji ogólnej i opieki zdrowotnej, ale niesie ze sobą znaczny wzrost liczby pacjentów z chorobami typowymi dla starszego wieku, w tym nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca.

Częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*) wzrasta z wiekiem w wyniku szeroko rozumianego i wielowymiarowego procesu starzenia, obejmującego zarówno osłabienie homeostazy, długotrwałe narażenie na szkodliwe działanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, jak również współwystępujące i modyfikujące ten proces schorzenia innych układów czy narządów. Choroby serca mogą być także związane z subtelniejszymi i rozciągniętymi w czasie zmianami związanymi z wiekiem, dotyczącymi morfologii i funkcji układu sercowo-naczyniowego. Przykładowo, zwiększenie sztywności centralnego łożyska naczyniowego jest powszechnym zjawiskiem, które zazwyczaj rozpoczyna się w wieku średnim i prowadzi do stopniowego wzrostu obciążenia następczego, zwiększenia pracy mięśnia sercowego oraz zmian w perfuzji w okresie rozkurczu. Te zmiany predysponują do stopniowego upośledzenia funkcji, a ostatecznie prowadzą do niedokrwienia, niewydolności serca, zaburzeń rytmu i innych schorzeń sercowo-naczyniowych. Rozróżnienie wpływu naturalnego procesu starzenia na serce od zmian wtórnych spowodowanych chorobami, zwłaszcza jeśli chodzi o przerost ścian serca i uszkodzenia zastawek, stanowi wyzwanie. Nie ma wątpliwości, że badanie echokardiograficzne odgrywa kluczową rolę w wykrywaniu chorób serca u osób starszych. Analiza wyników echokardiografii w tej grupie pacjentów wymaga precyzji i starannej oceny całego obrazu klinicznego, a przy interpretacji wyników należy uwzględnić fizjologiczne

zmiany związane z procesem starzenia, które wpływają na strukturę lewej komory, lewego przedsionka, a także morfologię zastawek i dużych naczyń.

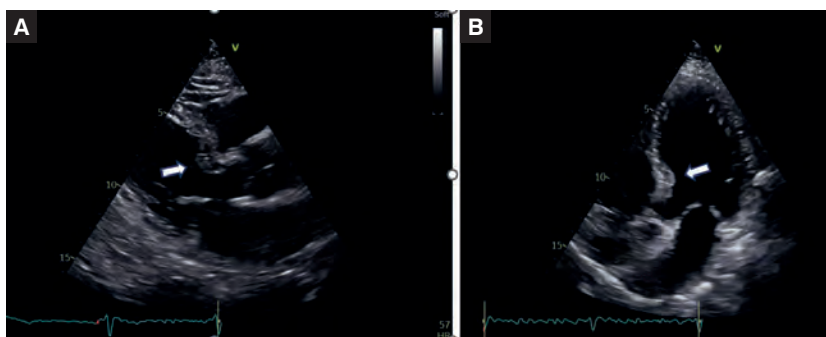
W poniższym artykule przedstawiono procesy fizjologiczne zachodzące w sercu w procesie starzenia w odniesieniu do najpowszechniejszej metody obrazowania serca, jaką jest echokardiografia.

Fizjologiczne zmiany i ich rola w ocenie echokardiograficznej u pacjentów w starszym wieku obejmują:

- zwiększenie masy lewej komory i grubości ścian;
- zmniejszenie wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory — zwłaszcza u kobiet;
- powiększenie lewego przedsionka;
- zmiany w funkcji rozkurczowej;
- poszerzenie pierścienia aortalnego i wymiaru aorty;
- akumulację tkanki tłuszczowej nasierdziejowej — z widoczną separacją blaszek osierdzia;
- pogrubienie płatków zastawek przedsionkowo-komorowych i tętnicznych (ryc. 1).

ZMIANY ZACHODZĄCE Z WIEKIEM W BUDOWIE I FUNKCJI SKURCZOWEJ LEWEJ KOMORY SERCA

Zmiany związane z wiekiem prowadzą do stopniowej utraty kardiomiocytów, której towarzyszy przerost pozostałych komórek oraz zwiększone odkładanie tkanki łącznej macierzy zewnątrzkomórkowej. Wskutek powyższych procesów dochodzi do zmian zarówno wielkości, jak i grubości lewej komory serca [1]. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że z każdą dekadą przegroda międzykomorowa i tylna ściana lewej komory ulegają pogrubieniu o 0,3 mm [1–4]. Proces ten nie zależy od płci ani od obecności chorób towarzyszących, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa czy wady zastawkowe serca [5].



Rycina 2. Przekłatkowe badanie echokardiograficzne w projekcji przymostkowej w osi długiej (A) oraz projekcji czterojamowej koniuszkowej (B). Widoczny przerost podaortalnego segmentu przegrody międzykomorowej z charakterystycznym obrazem esowatej przegrody międzykomorowej (*sigmoid septum*) i zwiększeniem kąta między długą osią lewej komory i aorty

Dane dotyczące ewolucji wymiaru lewej komory z wiekiem nie są jednolite, jednak wyniki większości badań sugerują, że w miarę procesu starzenia następuje skłonność do postępującego zmniejszenia zarówno końcoworozkurczowych (LVEDD, *left ventricle end-diastolic diameter*), jak i końcowoskurczowych wymiarów jamy lewej komory (LVESD, *left ventricle end-systolic diameter*), co skutkuje nadaniem jej bardziej sferycznego kształtu [1, 5]. W rezultacie obserwuje się wzrost współczynnika względnej grubości ściany lewej komory (RWT, *relative wall thickness*) o średnio około 0,015 na każdą dekadę życia oraz zwiększenie szacowanej masy lewej komory o 0,42 g/m² u mężczyzn i 0,6 g/m² u kobiet [6].

Do charakterystycznych zmian zachodzących w sercu osób w podeszłym wieku należy także zwiększenie kąta między długą osią lewej komory i drogą wypływu aortą wstępującą, któremu często towarzyszy ogniskowe pogrubienie segmentu podaortalnego przegrody międzykomorowej [7, 8]. Przerost podstawnego segmentu przegrody skutkuje zmianą jej kształtu — przegroda przybiera kształt esowaty (*sigmoid septum*) (ryc. 2). Warto w opisie badania echokardiograficznego zaznaczyć obecność takiej geometrii, a do wzorów służących analizie masy lewej komory wykorzystać wartość pomiaru zmierzonego poniżej izolowanego pogrubienia przegrody. Charakterystyczne zmiany geometrii przegrody lub izolowany przerost jej podstawnego segmentu to częste warianty normy w tej grupie wiekowej, choć wymagają diagnostyki różnicowej, między innymi z kardiomiopatią przerostową z dominującym przerostem przegrody międzykomorowej [9]. Pomocne może okazać obrazowanie techniką przepływu znakowanego kolorem, gdyż mimo że związana z wiekiem esowata przegroda międzykomorowa może prowadzić do tur-

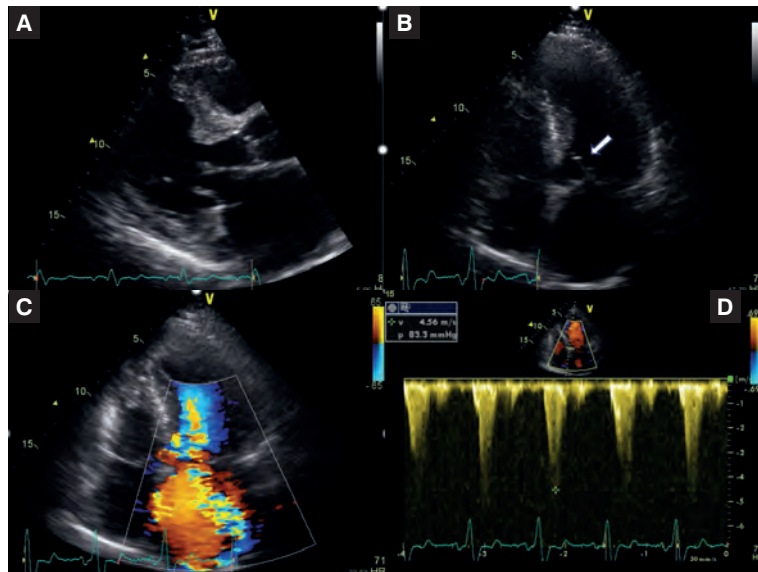
bulentnego przepływu krwi w drodze odpływu lewej komory (LVOT, *left ventricular outflow tract*), to w warunkach stacjonarnych nie powinna wywoływać istotnego zawężenia (ryc. 3).

W procesie fizjologicznego starzenia masa lewej komory nie przekracza progu echokardiograficznej normy, który u kobiet i mężczyzn wynosi odpowiednio 95 g/m² i 115 g/m² [10]. Opisywane przez niektórych badaczy korelujące z wiekiem zwiększenie częstości patologicznego przerostu lewej komory wydaje się wynikać ze schorzeń towarzyszących i trudności w zdefiniowaniu grupy „zdrowych, starszych pacjentów” [11].

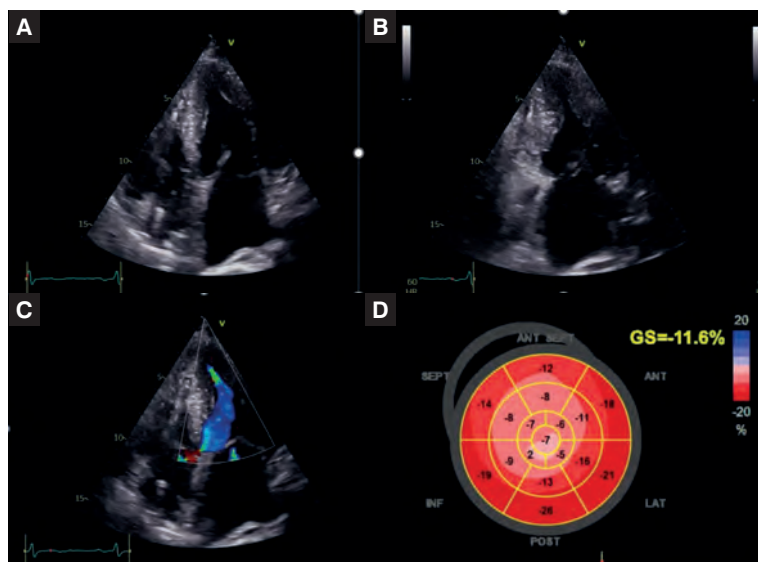
Istnieje pozytywna korelacja między wyjściową masą lewej komory a jej przyszłym przyrostem (im mniejsza jest wyjściowa masa lewej komory, tym wolniejszy będzie jej przyrost w przyszłości), co podkreśla korzyści z określania i eliminowania czynników ryzyka oraz jak najwcześniejszego wykrywania CVD, niezależnie od wieku pacjenta.

Mimo przedstawionych wyżej zmian związanych z procesem starzenia, każdy przypadek patologicznego przerostu lewej komory serca powinien skłaniać do poszerzenia diagnostyki i poszukiwania przyczyny.

Dwa typy zmian struktury lewej komory zasługują na odrębne omówienie, ponieważ stanowią szczególne wyzwanie w praktyce klinicznej. Pierwszy dotyczy obrazu przerostu koniuszkowych segmentów lewej komory typowych dla kardiomiopatii koniuszkowej. Pomiar grubości ścian lewej komory zgodnie ze standardami odbywa się w projekcji przymostkowej w osi długiej. U pacjentów z kardiomiopatią koniuszkową wymiar przegrody międzykomorowej i tylnej ściany lewej komory w segmentach podstawnych może być prawidłowy, a obrazowanie w projekcji koniuszkowej, zwłaszcza przy gorszych wa-



Rycina 3. Obraz przerostu podaortalnego segmentu przegrody międzykomorowej u 79-letniego pacjenta z kardiomiopatią przerostową z zawężaniem drogi wypływu lewej komory, rozstrzenię lewego przedsionka i objawem skurczowego ruchu przedniego płatka zastawki mitralnej w kierunku przegrody międzykomorowej (SAM, *systolic anterior motion*), powodującym zawężanie w drodze wypływu lewej komory. Przekłatkowe badanie echokardiograficzne w projekcji przymostkowej w osi długiej (A), w projekcji koniuszkowej czterojamowej (B, SAM zaznaczono strzałką) oraz w projekcji koniuszkowej z obrazowaniem metodą Dopplera znakowanego kolorem (C) z turbulentnym przepływem w drodze wypływu lewej komory oraz niedomykalnością zastawki mitralnej w mechanizmie SAM. Widoczny gradient w drodze wypływu lewej komory w projekcji czterojamowej koniuszkowej w obrazowaniu metodą Dopplera fali ciągłej (D)



Rycina 4. Kardiomiopatia koniuszkowa lewej komory u 76-letniej pacjentki. Przekłatkowe badanie echokardiograficzne w projekcji koniuszkowej czterojamowej w rozkurczu (A) oraz w skurczu (B) wskazujące na przerost koniuszkowych segmentów lewej komory ze skurczowym zaciskaniem jej światła (tzw. objaw szczurzego ogona). Obrazowanie metodą Dopplera znakowanego kolorem uwidacznia turbulentny przepływ krwi w koniuszku lewej komory (C). Mapa globalnego odkształcenia włókien podłużnych lewej komory z obniżeniem parametrów odkształcenia lewej komory w segmentach koniuszkowych (D)

runkach lub nieskorygowanym kącie wiązki ultradźwięków, może być nieoptymalny i skutkować pominięciem tego rozpoznania. Kardiomiopatia koniuszkowa stanowi pułapkę echokardiograficzną i jest źródłem najczęstszych

pomyłek diagnostycznych w przypadku niezadowolającego okna akustycznego (ryc. 4).

Drugim, wciąż niedostatecznie rozpoznawanym, problemem dotyczącym morfologii lewej komory u osób

w podeszłym wieku jest amyloidoza — grupa chorób charakteryzujących się odkładaniem nieprawidłowo sfałdowanych, nierozpuszczalnych białek w przestrzeni międzykomórkowej tkanek i narządów [12, 13]. Amyloidoza serca jest najczęściej chorobą układową, z wyjątkiem miejscowej amyloidozy przedsionkowej wywołanej przedsionkowym peptydem natriuretycznym. Do najczęstszych rodzajów układowej postaci tej choroby (łącznie 95% przypadków) należą pierwotna amyloidoza łańcuchów lekkich (AL, *immunoglobulin light chain amyloidosis*) i amyloidoza związana z białkiem transportującym tyroksynę i wiążącym retinol — transtyretyną (ATTR, *transthyretin amyloidosis*). Ostatnia z nich może być wynikiem dziedziczenia mutacji w genach transtyretyny i produkcji nieprawidłowego białka (ATTRm) lub może wynikać z depozytów przekształcanej w nieprawidłowe białko cząsteczki transtyretyny (typ dziki [ATTR *wild-type*]), znaną również jako starcza amyloidoza serca [14].

Zapadalność na amyloidozę starczą zwiększa się z wiekiem. Najczęściej chorują mężczyźni powyżej 70. roku życia. Amyloidoza ATTR współwystępuje u nich z niewydolnością serca i często z zespołem cieśni nadgarstka lub stenozą kręgosłupa lędźwiowego. Konsekwencją odkładania się amyloidu w sercu mogą być: zaburzenie gospodarki wapniowej komórki, dysfunkcja mitochondriów i błony komórkowej, aktywacja wolnych rodników i śmierć komórki. Gromadzący się amyloid pogarsza funkcję rozkurczową, a czasem też skurczową, w wyniku czego występuje fenotyp kardiomiopatii przerostowej lub restrykcyjnej. Rozpoznanie amyloidozy pozostaje niedoszacowane; często występuje ona u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), kardiomiopatią przerostową czy ciężką stenozą aortalną. U nawet 15% pacjentów ze stenozą aortalną, w tym 30% z podtypem stenozy niskoprzepływowej i niskogradientowej, może współistnieć amyloidoza serca [15].

Rozwój metod obrazowania pozwala coraz częściej dokonywać właściwego rozpoznania. Typowe dla amyloidozy cechy w echokardiografii i rezonansie magnetycznym serca nie pozwalają jednak na rozróżnienie między podtypami choroby. We wczesnej fazie choroby w badaniu echokardiograficznym występuje rozkurczowa, a w zaawansowanej fazie także skurczowa dysfunkcja lewej komory. Charakterystyczny jest fenotyp kardiomiopatii restrykcyjnej z konfiguracją takich objawów, jak: zwiększona grubość ścian lewej komory z niejednorodną

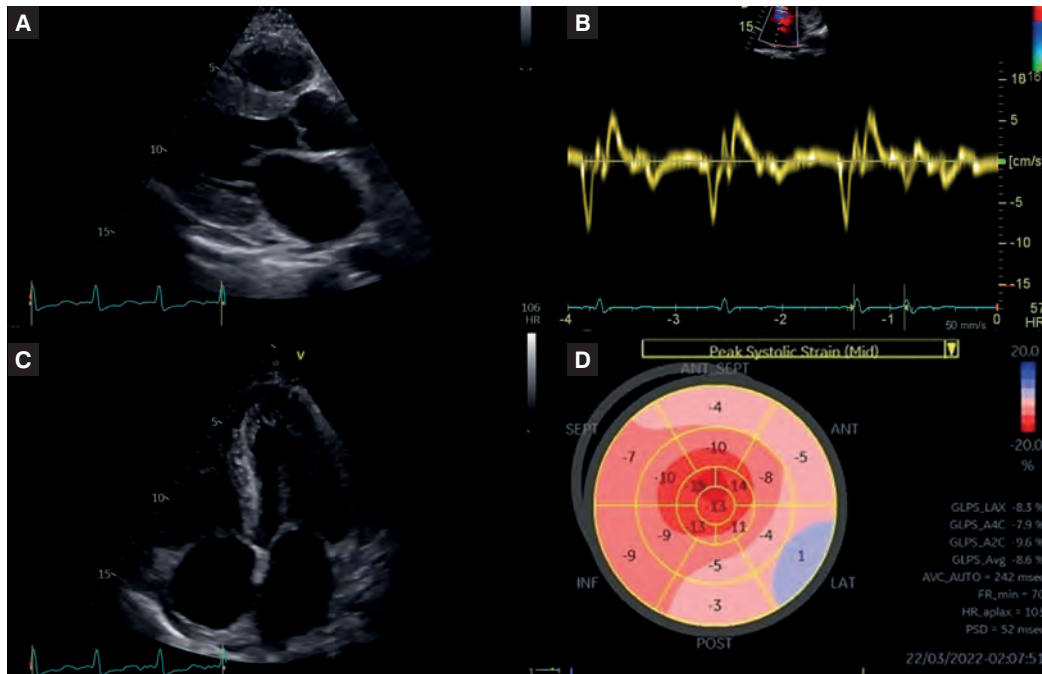
echogenicznością miokardium, rozstrzeń obu przedsionków, niepowiększona jama i podwyższone ciśnienie napełniania lewej komory. Nierzadko obserwuje się także pogrubienie przegrody międzyprzedsionkowej oraz płatków zastawek lewego serca czy obecność płynu w worku osierdziowym. Charakterystyczny jest także objaw *apical sparing*, czyli zachowanego odkształcenia w segmentach koniuszkowych przy znacznym jego upośledzeniu w pozostałych segmentach lewej komory i obniżeniu w ocenie globalnej (ryc. 5). Wynika on ze zmniejszonego odkładania amyloidu w koniuszku i segmentach koniuszkowych. Objaw traktuje się jako charakterystyczny dla amyloidozy, co pozwala na jej zróżnicowanie z innymi etiologiami przerostu lewej komory [16].

FUNKCJA SKURCZOWA LEWEJ KOMORY

Zmiany w budowie lewej komory serca związane z procesem starzenia nie wpływają istotnie na globalną LVEF. Z wiekiem dochodzi do zmniejszenia objętości lewej komory, zarówno końcowoskurczowej (LVESV, *left ventricular end-systolic volume*), jak i końcoworozkurczowej (LVEDV, *left ventricular end-diastolic volume*), ale mimo tych zmian stałość proporcji tych objętości jest zachowana [1, 17, 18].

Frakcja wyrzutowa jest najpowszechniej stosowanym parametrem oceny funkcji skurczowej lewej komory, niemniej jednak nie odzwierciedla ona zmian związanych z dysfunkcją kardiomiocytów niewpływających jeszcze na parametry objętościowe jamy lewej komory. Globalna funkcja skurczowa to złożony proces i stanowi wypadkową grubienia, skracania i rotacji włókien mięśniowych. Analiza ich wzajemnych proporcji wnosi dokładniejsze informacje o skurczu lewej komory serca.

Wraz z postępem technik echokardiograficznych i wprowadzeniem do analizy technik Dopplera tkankowego oraz śledzenia markerów autystycznych pojawiły się możliwości analizy odkształcenia lewej komory oraz jej poszczególnych składowych. Z wiekiem zmniejsza się wartość odkształcenia włókien podłużnych lewej komory, czemu towarzyszy kompensacyjne zwiększenie odkształcenia poprzecznego (radialnego) oraz okrężnego (rotacji). Analiza odkształcenia lewej komory, niezależnie od LVEF, dostarcza cennych informacji w różnicowaniu przerostu lewej komory, pozwala na uzyskanie dodatkowych informacji rokowniczych, a także jest techniką dostępną obecnie w większości aparatów echokardiograficznych, nieskomplikowaną i powtarzalną.



Rycina 5. Obraz echokardiograficzny amyloidozy serca. Przekłatkowe badanie echokardiograficzne w projekcji przymostkowej w osi długiej (A) oraz w projekcji koniuszkowej czterojamowej (B, C). Obrazowanie metodą Dopplera tkankowego z pomiarem prędkości ruchu pierścienia mitralnego — wyraźna redukcja prędkości miokardialnej przyśrodkowej części pierścienia mitralnego (B). Mapa globalnego odkształcenia włókien podłużnych lewej komory z objawem *apical sparing*, czyli zachowanego odkształcenia w segmentach koniuszkowych przy znacznym jego upośledzeniu w pozostałych segmentach lewej komory (D)

Biorąc pod uwagę całokształt zmian echokardiograficznych, można stwierdzić, że mimo przebudowy lewej komory i zmian w procesie jej skurczu proces starzenia nie prowadzi do załamania skurczowej integralności miokardium, lecz raczej do ustalenia nowej równowagi [19].

W przypadku stwierdzenia pogorszenia się funkcji skurczowej lewej komory lub istotnych zmian parametrów odkształcenia należy poszukiwać przyczyny i, zależnie od klinicznego kontekstu, włączyć odpowiednie leczenie.

BUDOWA I FUNKCJA PRAWIEJ KOMORY SERCA

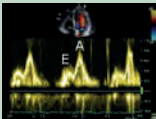
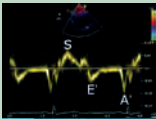
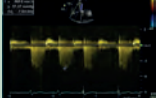
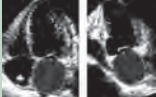
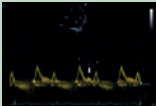
Zmiany funkcji skurczowej prawej komory zachodzące z wiekiem są dużo trudniejsze do udokumentowania ze względu na trudności wynikające z jej budowy anatomicznej tej komory. Autorzy większości prac opierają się na stosunkowo nowym parametrze, jakim jest odkształcenie wolnej ściany prawej komory (FWS, *free wall strain*). Dane na temat jego związku ze starzeniem są rozbieżne, jednak wydaje się, że nie ma istotnej korelacji między FWS a wiekiem [10, 20]. Wniosek ten wspierają wyniki badań histologicznych wskazujących na niewielką utratę kardiomiocytów w mięśniu prawej komory, która jest o 2/3 mniejsza niż w mięśniówce komory lewej [20].

BUDOWA I FUNKCJA LEWEGO PRZEDSIONKA

Podstawową rolą lewego przedsionka jest udział w napełnianiu lewej komory. U osób z zachowanym rytmem zatokowym można wyróżnić trzy komponenty pracy lewego przedsionka: funkcję rezerwuaru krwi podczas skurczu lewej komory, kanału dla przepływu krwi we wczesnej fazie rozkurczu komór i funkcję aktywnej pompy skurczowej pod koniec rozkurczu komory, które stanowią odpowiednio 40%, 35% oraz 25% jego aktywności [21].

Z wiekiem dochodzi do powiększenia lewego przedsionka wyrażonego jako wzrost zarówno nominalnej objętości, jak i objętości indeksowanej do powierzchni ciała (czyli wskaźnika objętości lewego przedsionka [LAVI, *left atrial volume index*]). Konsekwencją przebudowy przestrzennej jest zmiana udziału poszczególnych składowych funkcji przedsionka w cyklu sercowym, obserwowana dzięki zastosowaniu metody śledzenia globalnego odkształcenia przedsionka (*LA strain*). Wraz z wiekiem, sztywnieniem i przebudową morfologiczną przedsionka zmniejsza się szczytowa wartość odkształcenia lewego przedsionka (*LAS, peak LA strain*) oraz maleje udział funkcji rezerwuarowej i przewodzeniowej, z kompensacyjnym zwiększeniem udziału czynności

Tabela 1. Parametry funkcji rozkurczowej w odniesieniu do zmian związanych z wiekiem

Parametr	Obraz echokardiograficzny	Charakterystyka zmian związanych z wiekiem
Prędkość fali wczesnego (E) napływu mitralnego		Zmniejszenie udziału wczesnego napływu mitralnego zależnego od rozkurczu lewej komory
Prędkość fali późnego (A) napływu mitralnego		Zmniejszona prędkość maksymalna fali E
Stosunek E/A		Wzrost prędkości fali późnego napływu mitralnego zależnego od skurczu LA
Prędkość ruchu pierścienia mitralnego (e')		Wzrost prędkości maksymalnej fali A
Stosunek E/e'		Zmniejszenie wskaźnika E/A
Prędkość fali zwrotnej trójdzielnej		Zmniejszenie prędkości zarówno przyśrodkowej, jak i bocznej części pierścienia mitralnego
Objętość LA (LAVI)		Wzrost wartości wskaźnika E/e'
Fala L		Wzrost prędkości fali zwrotnej trójdzielnej wraz ze zmniejszeniem podatności LV i wzrostem ciśnienia w łożysku płucnym (w badaniach populacyjnych ok. 1 mm Hg/dekadę życia)
		Powiększenie LA serca wyrażone jako wzrost zarówno nominalnej objętości, jak i objętości indeksowanej do powierzchni ciała (LAVI)
		Śródrozkurczowa fala napływu do lewej komory, często u chorych z napływem mitralnym o typie 'pseudonormalizacji', powstająca wskutek oscylacji ciśnienia w rozkurczu między LA i LV w warunkach znacznie opóźnionej relaksacji, przy jednoczesnym zwiększeniu sztywności LV

LA (*left atrial*) — lewy przedsionek; LAVI (*left atrial volume index*) — wskaźnik objętości lewego przedsionka; LV (*left ventricle*) — lewa komora

skurczowej [20, 22]. Oznacza to, że przedsionek z jamy niskociśnieniowej i rozciągliwej z wiekiem staje się sztywny i napięty, w wyniku czego dochodzi do „fizjologicznego” zwiększenia ciśnienia w lewym przedsionku serca. Obniżenie szczytowej wartości LAS jest większe u kobiet niż u mężczyzn [22].

Ocena wzrostu objętości lewego przedsionka jest jednym z wielu elementów oceny funkcji rozkurczowej lewej komory. Rozstrzeń tej cienkościennej jamy wiąże się z utratą jednorodności depolaryzacji miokardium i rozwojem postępującej dezintegracji elektryczno-mechanicznej, która stanowi podłoże migotania przedsionków — najczęściej obserwowanej w starszym wieku arytmii.

FUNKCJA ROZKURCZOWA

Ocena funkcji rozkurczowej serca jest złożona i wymaga syntezy wielu parametrów echokardiograficznych, w tym wskaźników strukturalnych (grubość miokardium, geometria lewej komory, objętość lewego przedsionka) oraz czynnościowych (prędkość fali wczesnego [E] i późnego [A] napływu mitralnego, prędkość ruchu pierścienia mitralnego [e'], oraz stosunek E/e', prędkość fali zwrotnej trójdzielnej). Wszystkie uzyskane parametry należy analizować wspólnie, gdyż nie jest możliwe rozpoznanie dysfunkcji rozkurczowej na podstawie pomiaru jednego parametru echokardiograficznego. Należy

podkreślić, że fizjologiczny proces starzenia wiąże się z licznymi zmianami w sercu i układzie naczyniowym (tab. 1), zwłaszcza ze zwolnieniem relaksacji lewej komory, co może prowadzić do dysfunkcji rozkurczowej [23].

Znaczne zwolnienie relaksacji i zwiększona sztywność lewej komory mogą powodować wyraźną oscylację gradientu ciśnienia między lewym przedsionkiem i lewą komorą w rozkurczu, co bywa przyczyną pojawienia się trójfazowego napływu mitralnego i tak zwanej fali L w środkowej fazie rozkurczu. Obecność fali L u chorych ze strukturalną chorobą serca to marker zaawansowanej dysfunkcji rozkurczowej i znacznie podwyższonego ciśnienia napełniania lewej komory, choć czułość tego parametru jest niska. Fala L może być widoczna u pacjentów z prawidłową funkcją rozkurczową i bradykardią, ale wtedy zazwyczaj jej prędkość jest niższa niż 20 cm/s [24].

Wzorce napełniania lewej komory u osób starszych, bez jawnej klinicznie choroby układu sercowo-naczyniowego, przypominają te obserwowane w łagodnej dysfunkcji rozkurczowej u młodszych pacjentów, ale w starszej grupie wiekowej powinny być traktowane jako wariant fizjologii. O ile w obecnie obowiązujących algorytmach rozpoznawania dysfunkcji rozkurczowej lewej komory nie uwzględnia się wieku jako czynnika modyfikującego rozpoznanie i klasyfikację zaburzeń funkcji rozkurczowej, to trzeba pamiętać, że każdorazowo

zowo ocena parametrów diastologicznych powinna być osadzona w kontekście klinicznym, zależnym od obecności objawów i/lub strukturalnych chorób serca (przerost lewej komory, choroba wieńcowa, obecność zaburzeń odcinkowych kurczliwości lewej komory).

AORTA

Towarzyszące starzeniu zmiany w budowie dużych naczyń przekładają się na powstawanie specyficznych zmian echokardiograficznych u starszych pacjentów. Z wiekiem obserwuje się pogrubienie ściany aorty, poszerzenie wymiaru opuszki aorty oraz powiększenie obwodu pierścienia zastawkowi aortalnej [3, 25]. Zmiany te są kompensacyjną odpowiedzią na zwiększoną sztywność ścian aorty. Zgodnie z zasadami mechaniki w większym naczyniu zmiana promienia jest mniejsza na jednostkę wtłoczonej krwi. Negatywnym skutkiem powyższych zmian jest zwiększenie objętości krwi w końcowej fazie skurczu, co zmusza lewą komorę do generowania większych ciśnień w celu przełamania „bezwładności” krwi zalegającej w aorcie. Poszerzenie i wydłużenie aorty piersiowej (między 20. a 80. r.ż. wydłuża się ona o 59–66 mm) oraz opisywane w poprzednich akapitach zmniejszenie długiej osi lewej komory prowadzi do zmniejszenia kąta mierzonego w projekcji przymostkowej długiej (PLAX, *parasternal long axis*) a tworzonego przez przegrodę międzykomorową i aortę wstępującą ([AoSA, *aortoseptal angle*/HAA, *heart aorta angle*] norma 140 ± 7) [7, 26]. Zmniejszenie HAA zmienia przepływ krwi w proksymalnym odcinku aorty, przekierowując go na zewnętrzną krzywiznę, co prowadzi do wzrostu naprężeń i sprzyja dalszemu poszerzaniu proksymalnych części aorty, czemu nierzadko towarzyszy opisywany już powyżej przerost segmentu podstawnego przegrody międzykomorowej.

TKANKA TŁUSZCZOWA

U osób starszych często stwierdza się obecność depozytu osierdziejowej tkanki tłuszczowej (EAT, *epicardial adipose tissue*). Pokrywa ona od zewnątrz mięsień sercowy, rzadko przerasta jego włókna, może jednak modyfikować przebieg tętnic wieńcowych i znajduje się w całości pod osierdziem. Tkanekę tłuszczową na zewnątrz osierdzia określa się mianem „parakardialnej”. Pod względem anatomicznym, embriologicznym i biologicznym są to różne tkanki i nie należy ich mylić. Osierdziowa tkanka tłuszczowa to tkanka aktywna metabolicznie, która w warunkach patologicznych przyjmuje fenotyp prozapalny [27].

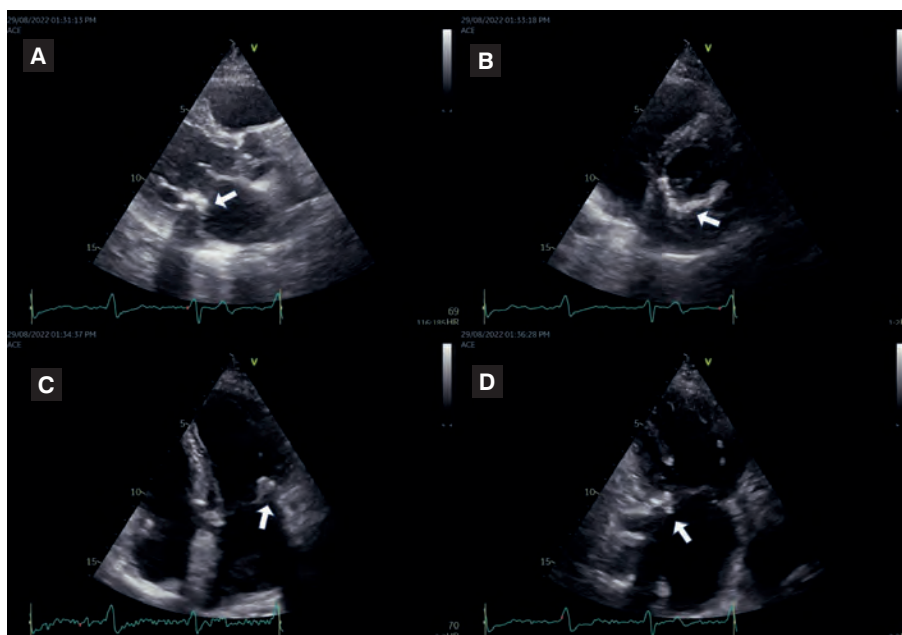
W warunkach fizjologicznych EAT najczęściej występuje w okolicy połączenia przedsionków i komór oraz nad przebiegiem przegrody międzykomorowej.

Starzenie się jest jednym z czynników determinujących ilość EAT. U osób powyżej 65. roku życia całkowita objętość EAT była o 22% większa niż u młodszych uczestników badania [28]. Podobnie Silaghi i wsp. [29] opisali wiek jako jeden z głównych czynników związanych z wielkością EAT, obok obwodu talii i przerostu mięśnia sercowego. Co interesujące, Guglielmi i wsp. [30] donieśli, że depozyty EAT wydają się silniej związane z wiekiem niż obwód talii czy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*).

Inną formą zmian dotyczących tkanki tłuszczowej skorelowaną z wiekiem jest tłuszczakowaty przerost przegrody międzyprzedsionkowej (LHIS, *lipomatous hypertrophy of interatrial septum*). Termin ten dotyczy nadmiernej proliferacji dojrzałych adipocytów wraz z komórkami przypominającymi brunatną tkankę tłuszczową w przegrodzie międzyprzedsionkowej. Zmiany lokalizują się wyłącznie w rejonie *septum secundum* przegrody międzyprzedsionkowej, co sprawia że LHIS omija dół owalny i tworzy charakterystyczny obraz „klepsydry”, z większą częścią znajdującą się u góry, a mniejszą u dołu *fossa ovalis* (ryc. 6). Zmiana dotyczy 1–8% populacji, częściej osób w starszym wieku, kobiet i osób z otyłością. Ponieważ zmiana zazwyczaj pozostaje bezobjawowa, to większość przypadków wykrywa się w badaniu obrazowym wykonywanym z innych przyczyn. Podaje się jednak, że LHIS może powodować zmiany morfologii załamka P oraz arytmie nadkomorowe, w tym migotanie przedsionków. Rozpoznanie LHIS może mieć szczególne



Rycina 6. Przezprzełykowe badanie echokardiograficzne w obrazowaniu 2D. Widoczny tłuszczakowaty przerost przegrody międzykomorowej (zaznaczono strzałkami) oraz elektrody rozrusznika serca w prawym przedsionku



Rycina 7. Przekłatkowe badanie echokardiograficzne. Widoczne zwapnienia w tylnej części pierścienia mitralnego w projekcji przymostkowej w osi długiej (A), projekcji przymostkowej w osi krótkiej (B), projekcji koniuszkowej czterojamowej (C) i projekcji koniuszkowej dwujamowej (D)

znaczenie u pacjentów poddawanych zabiegom elektrofizjologicznym, w tym ablacji migotania przedsionków. Nakłucie tansseptalne, będące częścią tej procedury może być utrudnione u chorych z LHIS, a czasem wiązać się z poważnymi powikłaniami, takimi jak na przykład rozwarstwienie przegrody międzyprzedsionkowej [31].

ZASTAWKI AORTALNA I MITRALNA

Z wiekiem dochodzi do stopniowych zmian degeneracyjnych zastawek serca. Pogrubienie płatków zastawki aortalnej jest wyraźnie widoczne u pacjentów wraz z każdą kolejną dekadą życia. Choć proces włóknienia dotyczy każdego z płatków zastawki aortalnej, to najsilniej wyrażony jest w obrębie płatka niewieńcowego (podejrzewa się, że działają na niego największe siły związane z przepływem krwi przez aortę, ze względu na brak konkurencyjnego przepływu wieńcowego w bezpośrednim sąsiedztwie). Istotą procesów degeneracji jest postępujące obumieranie fibrocytów z następczą kalcyfikacją *debris* komórkowego. Proces ten prowadzi do utraty 0,1 cm² pola powierzchni zastawki aortalnej w każdym roku [8]. Podczas fizjologicznego starzenia zmiany najczęściej ograniczają się do zwłóknień i zgrubień brzegów płatków, nie wywołując istotnych hemodynamicznych zmian. Silniej wyrażona kalcyfikacja może upośledzać ruch płatków z powstaniem niedomykalności lub zwężenia zastawki aortalnej (ang. *sclerosis to stenosis*), które

stanowi najczęstszą, istotną wadę zastawkową wśród starszych pacjentów.

Procesy starzenia obejmują również pogrubienie płatków zastawki mitralnej, które przybierają na sile już między 50. a 60. rokiem życia. W miarę postępujących procesów degeneracji charakterystyczne jest powstawanie zwapnień obejmujących tylną ścianę lewej komory, tylny płatek zastawki mitralnej i tylną część pierścienia mitralnego (MAC, *mitral annular calcification*) [32]. Powodem częstszego zajęcia tych części aparatu zastawki mitralnej są prawdopodobnie dłuższy przyczep i pionowe ułożenie tylnego płatka w stosunku do drogi wypływu lewej komory, co wiąże się z oddziaływaniem większych sił niż na płatek przedni. Zjawisko MAC jest szeroko rozpowszechnione w grupie pacjentów w starszym wieku (42–55%) i zazwyczaj nie powoduje istotnej dysfunkcji samej zastawki, choć niekiedy może prowadzić do zaburzeń koaptacji i ruchomości płatków, skutkując rozwojem stenozy i/lub niedomykalności zastawki mitralnej (ryc. 7). Warto podkreślić, że nasilenie wapnienia pierścienia mitralnego koreluje ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego, jest znaleziskiem częstszym u kobiet oraz szczególnie nasilonym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Charakterystyczna, ale rzadka forma MAC to serowaciejące włóknienie pierścienia mitralnego (CCMA, *caseous calcification of the mitral annulus*) [33]. Echokardiograficznie forma ta przejawia się jako okrągła zmiana w obrębie

tylnego płata zastawki mitralnej z hiperechogennymi ścianami i charakterystycznym przejaśnieniem w środku. Hiperechogenne ściany odpowiadają uwapnionej otoczce, a środkowe przejaśnienie — martwicy rozplywnej, która pod względem histologicznym składa się z kwasochłonnego martwiczego *debris* nacieczonego limfocytami i otoczonego pierścieniem makrofagów. Dokładny mechanizm powstawania CCMA nie jest znany, ale uważa się, że jest to nietypowa progresja wapnienia pierścienia mitralnego występująca w 0,68% przypadków wszystkich MAC. Mimo niepokojącego obrazu echokardiograficznego, zmiana jest łagodna i charakteryzuje się dobrym rokowaniem, wymaga jednak różnicowania ze zmianami infekcyjnymi (ropień) oraz rozrostowymi, co w wybranych przypadkach wymaga zastosowania uzupełniających metod obrazowania serca, takich jak tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny serca. Potencjalnymi powikłaniami CCMA są: pęknięcie otoczki wapniowej z powstaniem materiału zatorowego, zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego w związku z objęciem procesem degeneracyjnym także układu bódźoprzewodzącego, zwiększona częstość infekcyjnego zapalenia wsierdza czy dysfunkcja zastawki mitralnej. Większość bezobjawowych zmian wymaga jedynie uważnej obserwacji [33].

PODSUMOWANIE

W podeszłym wieku, wskutek procesu naturalnego starzenia, dochodzi do wielu zmian w strukturze i funkcji serca. Zwiększenie chorobowości sercowo-naczyniowej z wiekiem, rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego oraz choroby wieńcowej sprawia, że odróżnienie zmian związanych z wiekiem od ewentualnych konsekwencji związanych z opisywanymi chorobami staje się wyzwaniem, zwłaszcza w kontekście oceny funkcji rozkurczowej lewej komory, jej grubości oraz zmian degeneracyjnych aparatu zastawkowego. Procesy starzenia zachodzą w różnym tempie i są modyfikowane przez liczne czynniki. W interpretacji obrazu echokardiograficznego za każdym razem powinno się uwzględnić kontekst kliniczny i wiek pacjenta, mając **świadomość** trudnej do jednoznacznego postawienia granicy fizjologii starzejącego serca.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

FINANSOWANIE

Brak.

PIŚMIENNICTWO

1. Agrawal T, Nagueh S. Changes in cardiac structure and function with aging. *J Cardiovasc Aging*. 2022, doi: 10.20517/jca.2021.40.
2. Peverill RE. Changes in left ventricular size, geometry, pump function and left heart pressures during healthy aging. *Rev Cardiovasc Med*. 2021; 22(3): 717–729, doi: 10.31083/j.rcm2203079, indexed in Pubmed: 34565071.
3. Rostek M, Szymańska A, Braksator W. Fizjologiczne odmienności w badaniu echokardiograficznym — jeszcze norma czy już patologia? *Kardiol Dypl*. 2010; 9(12): 39–46.
4. Lieb W, Gona P, Larson MG, et al. The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(9): 870–878, doi: 10.1016/j.jcmg.2014.05.008, indexed in Pubmed: 25129518.
5. Xu Yi, Arenas IA, Armstrong SJ, et al. Estrogen modulation of left ventricular remodeling in the aged heart. *Cardiovasc Res*. 2003; 57(2): 388–394, doi: 10.1016/s0008-6363(02)00705-8, indexed in Pubmed: 12566111.
6. Zaborska B, Slominski T. Serce pacjenta w starszym wieku. Obraz echokardiograficzny. *Post Nauk Med*. 2015; 28(11B): 42–46.
7. Balaban Y, Varim P. Relationship of aortoseptal angle with chronic hypertension, clinical and laboratory data. *Int Heart J*. 2022; 63(6): 1099–1106, doi: 10.1536/ihj.21-471, indexed in Pubmed: 36372404.
8. Sahasakul Y, Edwards WD, Naessens JM, et al. Age-related changes in aortic and mitral valve thickness: implications for two-dimensional echocardiography based on an autopsy study of 200 normal human hearts. *Am J Cardiol*. 1988; 62(7): 424–430, doi: 10.1016/0002-9149(88)90971-x, indexed in Pubmed: 3414519.
9. Canepa M, Pozios I, Vianello PF, et al. Distinguishing ventricular septal bulge versus hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *Heart*. 2016; 102(14): 1087–1094, doi: 10.1136/heartjnl-2015-308764, indexed in Pubmed: 27122487.
10. Xu B, Daimon M. Cardiac aging phenomenon and its clinical features by echocardiography. *J Echocardiogr*. 2016; 14(4): 139–145, doi: 10.1007/s12574-016-0292-6, indexed in Pubmed: 27169598.
11. Vriz O, Pirisi M, Habib E, et al. Age related structural and functional changes in left ventricular performance in healthy subjects: a 2D echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019; 35(11): 2037–2047, doi: 10.1007/s10554-019-01665-y, indexed in Pubmed: 31297672.
12. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail*. 2019; 6(6): 1128–1139, doi: 10.1002/ehf2.12518, indexed in Pubmed: 31553132.
13. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. ESC Scientific Document Group, ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023; 44(37): 3503–3626, doi: 10.1093/eurheartj/ehad194, indexed in Pubmed: 37622657.
14. van den Berg MP, Mulder BA, Klaassen SHC, et al. Heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation, and the role of senile amyloidosis. *Eur Heart J*. 2019; 40(16): 1287–1293, doi: 10.1093/eurheartj/ehz057, indexed in Pubmed: 30753432.
15. Russo D, Musumeci MB, Volpe M. The neglected issue of cardiac amyloidosis in trials on heart failure with preserved ejection fraction in the elderly. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(9): 1740–1741, doi: 10.1002/ehf.1766, indexed in Pubmed: 32243647.
16. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021; 42(16): 1554–1568, doi: 10.1093/eurheartj/ehab072, indexed in Pubmed: 33825853.
17. Hung CL, Gonçalves A, Shah AM, et al. Age- and sex-related influences on left ventricular mechanics in elderly individuals free of

- prevalent heart failure: the ARIC study (atherosclerosis risk in communities). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; 10(1), doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004510, indexed in Pubmed: 28093411.
18. Ruan Q, Nagueh SF. Effect of age on left ventricular systolic function in humans: a study of systolic isovolumic acceleration rate. *Exp Physiol*. 2005; 90(4): 527–534, doi: 10.1113/expphysiol.2005.030007, indexed in Pubmed: 15769881.
 19. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, et al. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res*. 1991; 68(6): 1560–1568, doi: 10.1161/01.res.68.6.1560, indexed in Pubmed: 2036710.
 20. Nakanishi K, Daimon M. Aging and myocardial strain. *J Med Ultrason*. 2021; 49(1): 53–60, doi: 10.1007/s10396-021-01115-0.
 21. Kupczyńska K, Mandoli GE, Cameli M, et al. Left atrial strain — a current clinical perspective. *Kardiol Pol*. 2021; 79(9): 955–964, doi: 10.33963/KPa2021.0105, indexed in Pubmed: 34599503.
 22. Singh A, Carvalho Singulane C, Miyoshi T, et al. WASE Investigators. Normal values of left atrial size and function and the impact of age: results of the world alliance societies of echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022; 35(2): 154–164.e3, doi: 10.1016/j.echo.2021.08.008, indexed in Pubmed: 34416309.
 23. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the american society of echocardiography and the european association of Cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(4): 277–314, doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011, indexed in Pubmed: 27037982.
 24. Di Virgilio E, Monitillo F, Santoro D, et al. Mid-diastolic events (L events): a critical review. *J Clin Med*. 2021; 10(23), doi: 10.3390/jcm10235654, indexed in Pubmed: 34884356.
 25. Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FC, et al. Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. *Circulation*. 1977; 56(2): 273–278, doi: 10.1161/01.cir.56.2.273, indexed in Pubmed: 872321.
 26. Kauhanen SP, Liimatainen T, Kariniemi E, et al. A smaller heart-aorta-angle associates with ascending aortic dilatation and increases wall shear stress. *Eur Radiol*. 2020; 30(9): 5149–5157, doi: 10.1007/s00330-020-06852-3, indexed in Pubmed: 32323010.
 27. Iacobellis G. Aging effects on epicardial adipose tissue. *Front Aging*. 2021; 2: 666260, doi: 10.3389/fragi.2021.666260, indexed in Pubmed: 35822028.
 28. Conte M, Petraglia L, Poggio P, et al. Validation of the echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue thickness at the Rindfleisch fold for the prediction of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020; 30(1): 99–105, doi: 10.1016/j.numecd.2019.08.007, indexed in Pubmed: 31648886.
 29. Silaghi A, Piercecchi-Marti MD, Grino M, et al. Epicardial adipose tissue extent: relationship with age, body fat distribution, and coronary artery disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(11): 2424–2430, doi: 10.1038/oby.2008.379, indexed in Pubmed: 18719675.
 30. Guglielmi V, Maresca L, D'Adamo M, et al. Age-related different relationships between ectopic adipose tissues and measures of central obesity in sedentary subjects. *PLoS One*. 2014; 9(7): e103381, doi: 10.1371/journal.pone.0103381, indexed in Pubmed: 25051047.
 31. Ruszecka A, Mokrzycka N, Królikowski T, et al. Tłuszczakowaty przerost przegrody międzyprzedsionkowej — rozpoznanie, o którym nie powinno się zapominać. *Choroby Serca i Naczyń*. 2023; 19(4): 181–186, doi: 10.5603/chsin.a2022.0015.
 32. Srivatsa SS, Taylor MD, Hor K, et al. Liquefaction necrosis of mitral annular calcification (LNMAC): review of pathology, prevalence, imaging and management: proposed diagnostic imaging criteria with detailed multi-modality and MRI image characterization. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012; 28(5): 1161–1171, doi: 10.1007/s10554-011-9935-x, indexed in Pubmed: 21863322.
 33. Mayr A, Müller S, Feuchtnr G. The spectrum of caseous mitral annulus calcifications. *JACC Case Rep*. 2021; 3(1): 104–108, doi: 10.1016/j.jaccas.2020.09.039, indexed in Pubmed: 34317479.

Ocena i następstwa nieprawidłowej masy ciała — jak wyjaśnić paradoks otyłości?

Assessment and consequences of abnormal body weight: how to explain the obesity paradox?

Stanisław Surma¹ , Jarosław D. Kasprzak² 

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
²Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Rozpowszechnienie nadwagi w Polsce wynosi 58%, natomiast otyłości 23,1%. Nadmierna masa ciała stanowi trzeci najczęściej występujący metaboliczny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego na świecie. W wyniku pandemii COVID-19 zwiększyło się występowanie czynników predysponujących do występowania nadwagi i otyłości. Wyróżnia się kilka fenotypów otyłości: metabolicznie zdrową prawidłową masę ciała, metabolicznie niezdrową prawidłową masę ciała, metabolicznie zdrową nadwagę/otyłość, metabolicznie niezdrową nadwagę/otyłość (MUO) oraz otyłość sarkopeniczną. Wśród chorych z otyłością dominującym fenotypem jest MUO. Podstawową metodą oceny masy ciała jest wskaźnik masy ciała (BMI). Ma on jednak liczne ograniczenia związane z tym, że między innymi nie odzwierciedla masy tkanki mięśniowej i ilości trzewnej tkanki tłuszczowej. Zarówno zbyt niska, jak i nadmierna masa ciała zwiększa ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny. Osoby z nadmierną masą ciała są predysponowane do wystąpienia licznych chorób ze strony takich układów, jak układ krążenia, pokarmowy czy oddechowy, a także wy-

stąpienia wielu chorób nowotworowych. Podstawową metodą leczenia otyłości jest zmiana stylu życia, w tym zwiększenie aktywności fizycznej. Umiarkowany poziom aktywności fizycznej, niezależnie od tego, o jakiej porze w ciągu dnia jest ona podejmowana, prowadzi do znaczącego obniżenia ryzyka utraty zdrowia związanego z nadmierną masą ciała. Zmniejszenie nadmiernej masy ciała pozwala obniżyć ryzyko wystąpienia wielu chorób oraz wydłużyć życie. Przełomowe znaczenie w rozumieniu możliwych korzyści farmakologicznej walki z otyłością mają obserwacje z niedawno zakończonego badania SELECT, w którym wykazano, że semaglutyd redukuje ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z nadmierną masą ciała. Stwierdzony w badaniach paradoks otyłości wynika z niedoskonałości pomiaru BMI oraz wpływu chorób/stanów współistniejących. W badaniach, w których masę ciała oceniano za pomocą innych wskaźników i uwzględniono inne czynniki ryzyka, nie stwierdzono paradoksu otyłości. W niniejszym artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat oceny i następstw nieprawidłowej masy ciała oraz dokonano próby wyjaśnienia paradoksu otyłości.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (4), 183–200

Słowa kluczowe: nadwaga, otyłość, nieprawidłowa masa ciała, aktywność fizyczna, leczenie chorych na otyłość, paradoks otyłości

Adres do korespondencji:

lek. Stanisław Surma
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Medyków 18, 40–752 Katowice
e-mail: stanislaw.surma@ptlipid.pl

ABSTRACT

The prevalence of overweight in Poland is 58%, while obesity is 23.1%. Excess body weight is the third most common metabolic risk factor for cardiovascular disease in the world. The COVID-19 pandemic has contributed to the intensification of factors predisposing to overweight and obesity. There are several obesity phenotypes: metabolically healthy normal weight, metabolically unhealthy normal weight, metabolically healthy overweight/obesity, metabolically unhealthy overweight/obesity (MUO) and sarcopenic obesity. Among obese patients, the dominant phenotype is MUO. The basic method of assessing body weight is the body mass index (BMI). However, it has numerous limitations, including the fact that it does not reflect the mass of muscle tissue and the amount of visceral fat tissue. Both too low and too much body weight increases the risk of death from any cause. People with excessive body weight are predisposed to numerous diseases of the circulatory, digestive and respiratory systems, as well as many cancers. The basic method of treating obesity is lifestyle change, including increasing the level of physical activi-

ty. A moderate level of physical activity, regardless of the time of day it is performed, leads to a significant reduction in the risk of health loss related to excess body weight. Reducing excess body weight is associated with a reduced risk of many diseases and a longer life expectancy. Observations from the recently completed SELECT study, which showed that semaglutide reduced cardiovascular risk in overweight patients, are groundbreaking in understanding the possible benefits of pharmacological fight against obesity. The obesity paradox found in research results from the imperfection of BMI measurement and the impact of diseases/comorbid conditions. In studies in which body weight was assessed using other indicators and other risk factors were taken into account, no obesity paradox was found. This article presents the current state of knowledge on the assessment and consequences of abnormal body weight and attempts to explain the obesity paradox.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (4), 183–200

Keywords: *overweight, obesity, abnormal body weight, physical activity, treatment of patients with obesity, obesity paradox*

OTYŁOŚĆ — EPIDEMIOLOGIA, FENOTYPY I CZYNNIKI RYZYKA

Otyłość i jej następstwa stanowią jedno z najszybciej narastających globalnych zagrożeń zdrowotnych. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), otyłość to nieprawidłowa/nadmierna akumulacja tłuszczu w organizmie zaburzająca stan zdrowia. Szacuje się, że około 2 miliardów ludzi ma nadwagę, a jedna trzecia z nich choruje na otyłość [1]. Dane uzyskane w ramach badania *Global Burden of Disease* (GBD) wskazują, że w 2019 roku wskaźnik lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY, *disability-adjusted life years*), pozwalający określić liczbę utraconych wskutek otyłości lat życia skorygowanych względem niesprawności, wynosił ponad 160 milionów i zwiększył się w latach 1990–2019. Co więcej, stwierdzono, że w 2019 roku 5 milionów zgonów było związanych z otyłością [2]. Przewiduje się, że do 2030 roku co druga osoba dorosła

w Stanach Zjednoczonych będzie chorowała na otyłość, a około jedna czwarta będzie miała ciężką jej postać [3]. Podobnie alarmujące dane dotyczą Polski: odsetek osób z nadwagą wynosi 32,2% dorosłych kobiet, 46,8% dorosłych mężczyzn, 18,3% chłopców oraz 19,2% dziewczynek. Z kolei na otyłość w Polsce choruje 18,1% dorosłych kobiet, 20,1% dorosłych mężczyzn, 17,6% chłopców oraz 9,4% dziewczynek [4]. Inne dane są zbieżne i wskazują, że rozpowszechnienie nadwagi w Polsce wynosi 58%, natomiast otyłości 23,1% [5, 6]. Nadmierna masa ciała stanowi trzeci najczęściej występujący metaboliczny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego na świecie [7]. Niepokojące się również prognozy dotyczące rozpowszechnienia otyłości. W Światowym Atlasie Otyłości (*World Obesity Atlas*) z 2022 roku, opublikowanym przez Światową Federację Otyłości (*World Obesity Federation*), wskazano, że do 2030 roku miliard ludzi na świecie, w tym 1 na 5 kobiet i 1 na 7 mężczyzn, będzie chorował na otyłość [8]. Na nasilenie

Tabela 1. Fenotypy metaboliczne w różnych kategoriach masy ciała (opracowano na podstawie [12])

	Niedowaga	MHNW	MUNW	MHO	MUO	SO
WC	Prawidłowy	Prawidłowy	Prawidłowy/ /zwiększony	Prawidłowy	Zwiększony	Zwiększony WC lub BMI > 25
BMI [kg/m ²]	< 18,5	18,5–24,9	18,5–24,9	> 25	> 25	
Zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej	Niska	Niska	Wysoka	Niska	Wysoka	Wysoka
Poziom beztłuszczowej masy ciała	–	–	–	Wysoki	–	Niski
Zaburzenia metaboliczne	–	Nieobecne	Obecne	Nieobecne	Obecne	Obecne
Ryzyko CV	↑	↔	↑	↑	↑	↑

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; CV (*cardiovascular*) — sercowo-naczyniowe; MHNW (*metabolically healthy normal weight*) — metabolicznie zdrowa prawidłowa masa ciała; MHO (*metabolically healthy overweight/obese*) — metabolicznie zdrowa nadwaga/otyłość; MUNW (*metabolically unhealthy normal weight*) — metabolicznie niezdrowa prawidłowa masa ciała; MUO (*metabolically unhealthy overweight/obese*) — metabolicznie niezdrowa nadwaga/otyłość; SO (*sarcopenic obese*) — otyłość sarkopeniczna; WC (*waist circumference*) — obwód talii

Tabela 2. Klasyfikacja masy ciała za pomocą wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*)

Wartość BMI [kg/m ²]	Klasyfikacja masy ciała
< 18,5	Niedowaga
18,5–24,5	Prawidłowa
25,0–29,9	Nadwaga
30,0–34,9	Otyłość I stopnia
35,0–39,9	Otyłość II stopnia
≥ 40,0	Otyłość III stopnia

niekorzystnej tendencji zwiększania się występowania nadmiernej masy ciała miały wpływ pandemia COVID-19 i związany z nią *lockdown* [9]. W badaniu obejmującym dorosłych Amerykanów stwierdzono, że w porównaniu z okresem przed pandemią COVID-19 rozpowszechnienie otyłości zwiększyło się o 3% [10]. Alarmujące są również dane wskazujące na wywołane pandemią COVID-19 zwiększenie masy ciała u dzieci i młodzieży [11].

Warto zwrócić także uwagę na różne fenotypy związane z masą ciała. Wyróżnia się: metabolicznie zdrową prawidłową masę ciała (MHNW, *metabolically healthy normal weight*), metabolicznie niezdrową prawidłową masę ciała (MUNW, *metabolically unhealthy normal weight*), metabolicznie zdrową nadwagę/otyłość (MHO, *metabolically healthy overweight/obese*), metabolicznie niezdrową nadwagę/otyłość (MUO, *metabolically unhealthy overweight/obese*) oraz otyłość sarkopeniczną (SO, *sarcopenic obese*) (tab. 1) [12].

Szacuje się, że wśród chorych na otyłość 10–20% charakteryzuje się fenotypem MHO, natomiast 80–90% fenotypem MUO [13].

Niepokojące dane epidemiologiczne dotyczące nadmiernej masy ciała wynikają z powszechności czynników ryzyka nadwagi i otyłości. Najważniejsze z nich obejmu-

ją: siedzący tryb życia, niski poziom aktywności fizycznej, błędy żywieniowe i zaburzenia odżywiania, zaburzenia mikrobioty jelit (dysbioza), stosowanie leków, niezdrowy rytm snu, zaburzenia endokrynologiczne (np. zespół Cushinga, niedoczynność tarczycy) i choroby współistniejące, otyłość i zaburzenia metaboliczne matki w trakcie ciąży, sposób karmienia po porodzie oraz predyspozycje genetyczne [14, 15].

KRYTERIA I METODY OCENY MASY CIAŁA — BLASKI I CIENIE

Rozpoznanie otyłości stanowi zaskakująco złożone wyzwanie, jeśli założeniem jest identyfikacja wariantów stanu odżywienia stanowiących zagrożenie zdrowotne. Masa ciała ludzi ma szeroki zakres wartości, a ocenę komplikują indywidualnie odmienne proporcje masy mięśniowej, tłuszczu podskórnego i trzewnego. Za kryterium otyłości przyjmuje się zawartość tłuszczu w organizmie mężczyzny powyżej 25%, a w organizmie kobiety powyżej 35% — jest to jednak wskaźnik trudniejszy w pomiarze niż indeksy biometryczne.

Najpowszechniejszą metodą klasyfikacji masy ciała jest wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), który definiuje się następującym wzorem:

$$\text{BMI} = \frac{\text{masa ciała [kg]}}{\text{wzrost [m]}^2}$$

W tabeli 2 przedstawiono klasyfikację masy ciała opartą na BMI.

Należy jednak wspomnieć, że zastosowanie BMI jako kryterium rozpoznawania otyłości ma liczne ograniczenia [16]. W metaanalizie 32 badań, przeprowadzonej przez Sommer i wsp. [17], stwierdzono, że wykorzystanie BMI do diagnozowania otyłości (definiowanej wg odsetka masy tłuszczu) charakteryzowało się niską czułością (wykrycie choroby wśród populacji osób *a priori* chorych) 51,4% (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence*

interval]: 38,5–64,2) i dobrą swoistością (wykluczenie choroby u osób *a priori* zdrowych) 95,4% (95% CI: 90,7–97,8) u kobiet oraz 49,6% (95% CI: 34,8–64,5) i 97,3% (95% CI: 92,1–99,1) u mężczyzn. Zastosowanie wyłącznie BMI w diagnostyce otyłości może zatem spowodować zbyt rzadką jej identyfikację.

Alternatywne podejście stanowi pomiar obwodu talii (WC, *waist circumference*), wykonywany w połowie odległości między dolną krawędzią ostatniego żebra a górną krawędzią kości biodrowej. Jest to metoda umożliwiająca pośrednią ocenę nagromadzenia tłuszczu trzewnego zawartego w sieci większej. Wyróżnia się otyłość udowo-pośladkową (gynoidalną) zwaną potocznie typem „gruszki” oraz otyłość brzuszna (androidalną), zwaną potocznie typem „jabłka”, którą można zidentyfikować dzięki ocenie WC. Za prawidłowe wartości WC u mężczyzn i kobiet rasy kaukaskiej przyjmuje się odpowiednio poniżej 94 cm i poniżej 80 cm. Umiarkowane nagromadzenie tłuszczu trzewnego występuje u mężczyzn i kobiet z WC wynoszącym odpowiednio 94–101,9 cm² i 80–87,9 cm², natomiast duże nagromadzenie w przypadku WC wynoszącego 102 cm² lub więcej i 88 cm² lub więcej. Niemniej jednak we wspomnianej powyżej metaanalizie 32 badań stwierdzono, że wykorzystanie WC do diagnozowania otyłości charakteryzowało się czułością wynoszącą 62,4% (95% CI: 49,2–73,9%) i swoistością równą 88,1% (95% CI: 77,0–94,2%) u mężczyzn oraz 57,0% (95% CI: 32,2–79,0%) i 94,8% (95% CI: 85,8–98,2%) u kobiet.

Innym sposobem oceny masy ciała jest określenie stosunku obwodu talii do obwodu bioder (WHR, *waist-to-hip ratio*), który szacuje się na podstawie obwodu talii i obwodu bioder

$$\text{(WHR} = \frac{\text{obwód talii [cm]}}{\text{obwód bioder [cm]}}).$$

U kobiet na otyłość androidalną wskazuje wartość WHR przekraczający 0,8, natomiast na gynoidalną wynoszący poniżej 0,8. U mężczyzn wartości te wynoszą odpowiednio ponad 1 oraz WHR mniej niż 1.

Można również obliczać stosunek obwodu talii do wzrostu (WHtR, *waist-to-height ratio*)

$$\text{(WHtR} = \frac{\text{obwód talii [cm]}}{\text{wzrost [cm]}}).$$

Za punkt odcięcia wskaźnika WHtR przyjmuje się wartość większą lub równą 0,5. W kontekście czułości i swoistości wyniki metaanalizy Sommer i wsp. [17] wskazują, że dane dotyczące WHR i WHtR były podobne do uzyskanych dla BMI i WC. Tak więc obecnie nie ma dostępnej jednej idealnej metody rozpoznawania nadmiernej masy ciała.

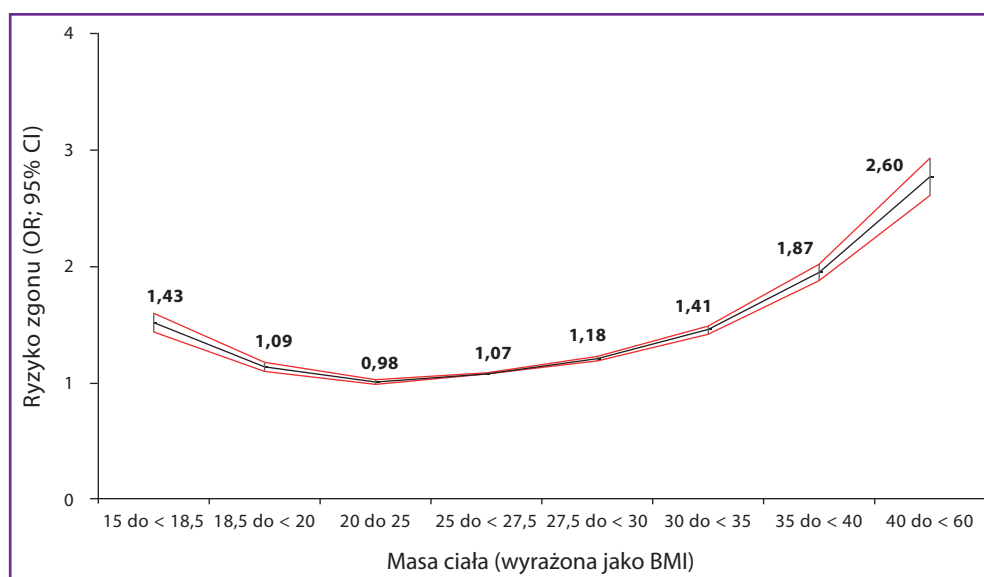
Do przyżyciowej diagnostyki otyłości można wykorzystać również analizę składu masy ciała wykonywaną za pomocą bioimpedancji elektrycznej (wykorzystuje się w niej różnicę oporów elektrycznych między tkanką tłuszczową a innymi tkankami). Wyniki badań wskazują, że zastosowanie bioimpedancji elektrycznej charakteryzuje się większą czułością i swoistością w rozpoznawaniu nadmiernej masy ciała w porównaniu z BMI [18, 19]. Do najdokładniejszych, ale i najbardziej pracochłonnych i kosztownych metod oceny zawartości tkanki tłuszczowej należy zaliczyć absorpcjometrię rentgenowską podwójnej energii wiązki (DXA, *dual energy X-ray absorptiometry*), ultrasonografię, tomografię komputerową i rezonans. Metody te pozwalają na dokładniejszą analizę zawartości tkanki tłuszczowej, w tym w sieci większej i w narządach, są jednak trudniejsze do stosowania na przykład w dużych badaniach epidemiologicznych. Różnorodność opisanych metod i trudność precyzyjnej oceny otyłości nakazują krytyczną ocenę opisywanych powiązań między różnorodnymi jej kryteriami a następstwami zdrowotnymi.

NADMIERNA MASA CIAŁA A ŚMIERTELNOŚĆ

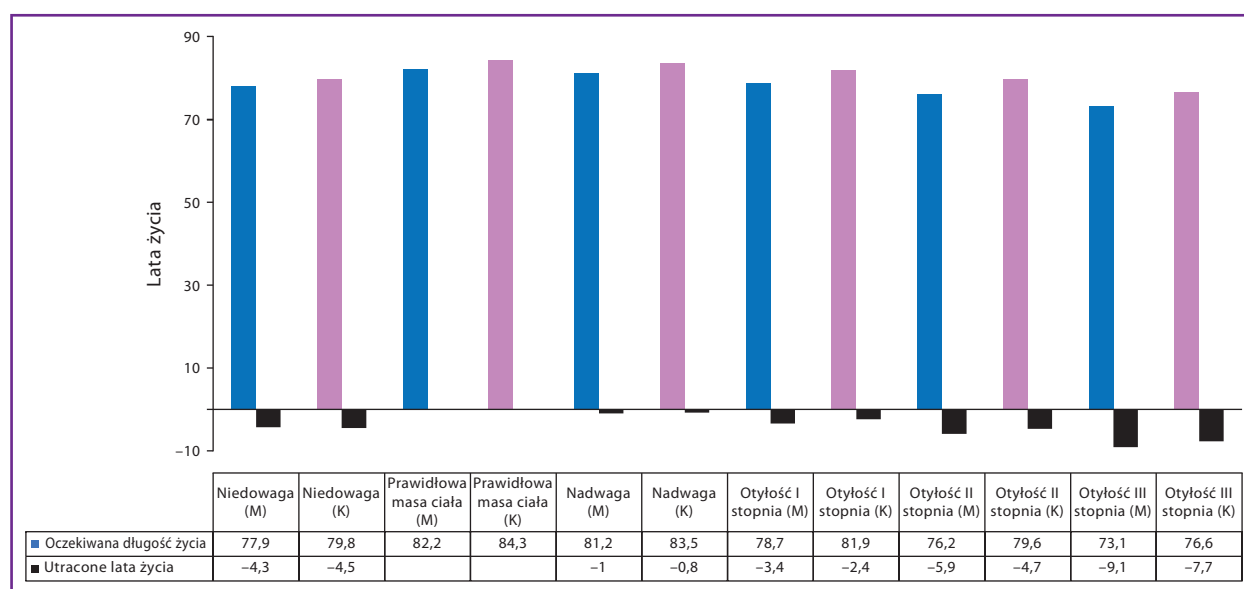
Wartość BMI w badaniach populacyjnych jest ściśle związana z ryzykiem zgonu. W metaanalizie 239 badań prospektywnych, przeprowadzonej przez *Global BMI Mortality Collaboration*, obejmującej 10 625 411 uczestników, których obserwowano przez 13,7 roku, oceniano związek między BMI a ryzykiem zgonu. Stwierdzono, że zarówno zbyt niska, jak i nadmierna masa ciała były związane z wyższym ryzykiem zgonu (ryc. 1) [20].

W badaniu tym wyraźnie stwierdzono, że zarówno zbyt niska masa ciała (niedożywienie), jak i nadmierna masa ciała (nadwaga/otyłość) istotnie zwiększały ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny (zależność ta przybierała kształt krzywej „U”). Każde zwiększenie masy ciała o 5 kg/m² było związane ze wzrostem ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny o 39% (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 1,39; 95% CI: 1,34–1,43) w populacji Europejczyków. Stwierdzone zależności były niezależne zarówno od wieku i płci, jak i przyczyny zgonu (choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby układu oddechowego oraz nowotwory) [20].

W kontekście wpływu masy ciała na śmiertelność warto przytoczyć wyniki badania Bhaskarana i wsp. [21], obejmującego 3 632 674 uczestników. W badaniu tym także stwierdzono, że każde zwiększenie masy ciała o 5 kg/m² powyżej BMI wynoszącego 25 kg/m² zwiększało



Rycina 1. Wpływ masy ciała na ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny (opracowano na podstawie [20]); BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; OR (*odds ratio*) — iloraz szans; CI (*confidence interval*) — przedział ufności



Rycina 2. Związek masy ciała w wieku 40 lat z oczekiwaną długością życia (opracowano na podstawie [21]); K — kobiety; M — mężczyźni

ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny o 21% (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 1,21; 95% CI: 1,20–1,22). Cennych informacji dostarczyła również analiza wpływu masy ciała na oczekiwaną długość życia u osób w wieku 40 lat (ryc. 2) [21].

Otyłość zatem, w szczególności jej cięższe postaci, jest związana ze skróceniem oczekiwanej długości życia 40-latką o 5–9 lat [21].

Najważniejszymi przyczynami skrócenia przeżycia ludzi otyłych są:

- 1) następstwa obciążenia ściany klatki piersiowej i otluszczenia (nadciśnienie tętnicze, zespół obturacyjnego bezdechu sennego, przeciążenie mięśnia sercowego, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory [HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*], migotanie przedsionków);
- 2) przewlekły stan zapalny i wzmożona gotowość zakrzepowa;
- 3) komponenty zespołu metabolicznego — zaburzenia gospodarki lipidowej, zaburzenia metabolizmu

glukozy, które zwiększają ryzyko aterosogenezy, chorób układu krążenia (CVD, *cardiovascular diseases*) i choroby tłuszczeniowej wątroby związanej z zaburzeniami metabolizmu (MAFLD, *metabolic-associated fatty liver disease*);

- 4) zwiększona częstość występowania nowotworów, kamicy żółciowej, dny moczanowej, żylaków kończyn dolnych oraz choroby zwyrodnieniowej stawów [14, 22].

W metaanalizie 203 badań kohortowych, przeprowadzonej przez Aune i wsp. [23], obejmującej 30,3 milionów uczestników przeanalizowano również BMI i ryzyko śmiertelności. Wykazano, że każde zwiększenie BMI o 5 w stosunku do prawidłowej masy ciała było związane z większym o 5% ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny (ryzyko względne [RR, *relative risk*] = 1,05; 95% CI: 1,04–1,07). Stwierdzono, że zarówno zbyt niska, jak i zbyt wysoka masa ciała zwiększały ryzyko śmiertelności i to w sposób niezależny od płci, palenia papierosów i czasu trwania obserwacji. W badaniu Khan i wsp. [24] obejmującym ponad 190 tysięcy osób (obserwacja 3,2 mln pacjentolat) wykazano, że nadmierna masa ciała wiązała się z krótszym życiem oraz znacznie zwiększonym ryzykiem zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z osobami z prawidłowym BMI. Mimo podobnej długości życia w porównaniu z osobami z prawidłowym BMI nadwaga była związana ze znacznie zwiększonym ryzykiem rozwoju CVD w młodszym wieku, co skutkowało większym odsetkiem życia przeżytego z obciążeniem CVD [24].

Podsumowując, zarówno osoby ze znaczącą niedowagą, jak i nadmierną masą ciała żyją krócej.

NADMIERNA MASA CIAŁA A RYZYKO CHORÓB

W obejmującej 218 792 uczestników metaanalizie badań z randomizacją Mendla (przybliżającej możliwość wnioskowania przyczynowo-skutkowego), przeprowadzonej przez Larsson i Burgess [25], stwierdzono, że otyłość była przyczynowo związana z występowaniem wielu chorób układu sercowo-naczyniowego, układu pokarmowego oraz z procesem nowotworzenia (tab. 3).

W tym miejscu warto przytoczyć wyniki badania Pandey i wsp. [26], obejmującego 51 451 osób obserwowanych przez 15 lat, gdzie stwierdzono, że nadmierna masa ciała stanowi szczególnie silny czynnik ryzyka HFpEF (nadwaga: HR = 1,41; otyłość: HR = 1,74–3,28) w porównaniu z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HfrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*) (nadwaga: HR = nieistotne; otyłość: HR = 1,36–1,87).

W badaniu RESOURCE autorstwa Evans i wsp. [27], uczestniczyło 1850 chorych z nadmierną masą ciała z sześciu krajów europejskich. Wykazano w nim, że u 26,3% z tych osób współwystępowały co najmniej trzy powikłania związane z otyłością (ORC, *obesity-related complication*). Do najczęstszych ORC należały nadciśnienie tętnicze (39,3%), zaburzenia lipidowe (22,8%) oraz cukrzyca typu 2 (17,5%). Jest to o tyle istotne, że pozwoliło wykazać, iż wraz z większą liczbą ORC istotnemu zwiększeniu ulegało ryzyko hospitalizacji (≥ 1 , OR = 1,73; ≥ 2 , OR = 2,18 oraz ≥ 3 , OR = 2,98), co w istotny sposób pogarsza jakość życia tych chorych oraz obciąża system ochrony zdrowia.

Warto zwrócić uwagę na wyniki badania Wei i wsp. [28], którym objęto 2339 osób z różnym stopniem zaburzeń metabolicznych związanych z masą ciała (definicje jak w tab. 1). Obserwacja trwała 9,2 roku. Pozwoliło ono na podkreślenie znaczenia różnicowania fenotypów wykraczającego poza indeksowanie masy ciała. Stwierdzono, że u osób z fenotypami MUHNW oraz MUO w porównaniu z MHNW oraz MHO, ryzyko powikłań ze strony układu krążenia było istotnie podwyższone (HR w zakresie 2,5–3,4) [28]. W metaanalizie 23 prospektywnych badań, przeprowadzonej przez Opio i wsp. [29], obejmującej blisko 4,5 miliona uczestników stwierdzono, że ryzyko sercowo-naczyniowe, w porównaniu z osobami MHNW, w fenotypie MHO było istotnie zwiększone (HR w zakresie 1,34–1,58). Wskazuje to na fakt, że u osób z nadmierną masą ciała i bez współtowarzyszących zaburzeń metabolicznych ryzyko sercowo-naczyniowe także jest podwyższone. Zbieżne wyniki uzyskali Fauchier i wsp. [30] w badaniu obejmującym blisko 2,9 miliona osób obserwowanych przez 4,9 roku. Stwierdzono w nim, że w porównaniu z osobami o fenotypie MHNW te z MHO charakteryzowały się istotnie większym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca i migotania przedsionków (odpowiednio HR 1,22 i 1,33). Naturalnie przejście z MHO do MUO jest związane ze zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego (o 42%), co stwierdzono w metaanalizie 7 prospektywnych badań, przeprowadzonej przez Abiri i wsp. [31], obejmującej ponad 7,7 miliona uczestników. W metaanalizie 41 prospektywnych badań, przeprowadzonej przez Putra i wsp. [32], obejmującej ponad 4 miliony uczestników zaobserwowano, że występowanie zaburzeń metabolicznych miało istotny wpływ na rokowanie. Stwierdzono, że ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych było znacznie wyższe u osób z fenotypem MUNW w po-

Tabela 3. Związek między nadmierną masą ciała a ryzykiem wystąpienia różnych chorób (opracowano na podstawie [25])

Układ	Choroba	OR (95% CI)	Ryzyko
Krażenia	Stenoza aortalna	2,02 (1,46–2,79)	↑ 102%
	HF	1,69 (1,57–1,82)	↑ 69%
	Nadciśnienie tętnicze	1,68 (1,59–1,78)	↑ 68%
	PAD	1,66 (1,56–1,76)	↑ 66%
	AF	1,62 (1,50–1,75)	↑ 62%
	Zakrzepica żył głębokich	1,59 (1,43–1,77)	↑ 59%
	Tętniak aorty	1,57 (1,31–1,88)	↑ 57%
	Zakrzepica żylna	1,49 (1,33–1,66)	↑ 49%
	CAD	1,44 (1,37–1,51)	↑ 44%
	Zatorowość płucna	1,34 (1,18–1,52)	↑ 34%
	Krwotok śródmózgowy	1,21 (1,02–1,44)	↑ 21%
	Krwawienie podpajęczynówkowe	1,20 (1,06–1,36)	↑ 20%
	TIA	1,18 (1,06–1,31)	↑ 18%
	Udar niedokrwienny	1,16 (1,10–1,23)	↑ 16%
Pokarmowy	MAFLD	1,81 (1,22–2,69)	↑ 81%
	Kamica żółciowa	1,64 (1,50–1,79)	↑ 64%
	Choroba uchyłkowa	1,23 (1,13–1,33)	↑ 23%
	Choroba Crohna	1,12 (1,03–1,21)	↑ 12%
	GERD	1,12 (1,04–1,21)	↑ 12%
Oddechowy	COPD	1,65 (1,47–1,85)	↑ 65%
	Astma	1,36 (1,29–1,43)	↑ 36%
Mięśniowo-szkieletowy	Dna moczanowa	1,92 (1,60–2,30)	↑ 92%
	Zapalenie kości i stawów	1,55 (1,43–1,69)	↑ 55%
	RA	1,27 (1,17–1,39)	↑ 27%
Nerwowy	Stwardnienie rozsiane	1,26 (1,14–1,39)	↑ 26%
Hormonalny	Cukrzyca typu 2	2,03 (1,88–2,19)	↑ 103%
Ryzyko nowotworów	Rak przełyku	1,75 (1,26–2,44)	↑ 75%
	Rak żołądka	1,64 (1,28–2,11)	↑ 64%
	Rak wątroby	1,60 (1,11–2,30)	↑ 60%
	Rak nerki	1,49 (1,38–1,60)	↑ 49%
	Rak trzustki	1,36 (1,20–1,55)	↑ 36%
	Rak szyjki macicy	1,28 (1,08–1,52)	↑ 28%
	Rak pęcherza	1,27 (1,05–1,53)	↑ 27%
Rak jelita grubego	1,13 (1,06–1,20)	↑ 13%	

AF (*atrial fibrillation*) — migotanie przedsionków; CAD (*coronary artery disease*) — choroba wieńcowa; COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*) — przewlekła obturacyjna choroba płuc; GERD (*gastroesophageal reflux disease*) — choroba refluksowa przełyku; HF (*heart failure*) — niewydolność serca; MAFLD (*metabolic-associated fatty liver disease*) — choroba stłuszczeniowa wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi; PAD (*peripheral artery disease*) — choroba tętnic obwodowych; RA (*rheumatoid arthritis*) — reumatoidalne zapalenie stawów; TIA (*transient ischaemic attack*) — przemijający atak niedokrwienny ośrodkowego układu nerwowego

równaniu z tymi z MHO (odpowiednio RR = 1,47; RR = 2,37; RR = 1,73). Ryzyko tych następstw wśród osób z fenotypami MUO i MUNW nie różniło się w istotny sposób [32]. W badaniu Caleyachetty i wsp. [33] obejmującym 3,5 miliona uczestników obserwowanych przez 5,4 roku oceniano wpływ fenotypów MHNW i MHO na ryzyko sercowo-naczyniowe. Wykazano, że osoby z fenotypem MHO charakteryzowały się istotnie większym

ryzykiem choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*) (HR = 1,49), chorób naczyń mózgowych (HR = 1,07) oraz niewydolności serca (HR = 1,96). W prospektywnym badaniu kohortowym Hamzeh i wsp. [34] obejmującym 6747 osób dorosłych stwierdzono, że ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, w porównaniu z osobami MHNW, było istotnie podwyższone u tych charakteryzujących się fenotypem MHO (HR = 1,37), MUNW

(HR = 1,65) oraz MUO (HR = 2,40). W badaniu Imbalzano i wsp. [35] obejmującym 674 chorych po ACS, których obserwowano przez 7 lat, analizowano wpływ fenotypu związanego z masą ciała na ryzyko sercowo-naczyniowe. Wykazano, że w porównaniu z fenotypem MHNW ryzyko to zwiększyło się w następujący sposób: MUO > MUNW > MHO. Konkluzja z tych badań jest taka, że zarówno osoby z fenotypem MUNW, jak i MHO oraz MUO charakteryzują się wyższym ryzykiem powikłań krążeniowych i że należy w aktywny sposób poszukiwać zaburzeń metabolicznych.

Nie można nie wspomnieć o ryzyku sercowo-naczyniowym występującym u osób z niedowagą. W badaniu Park i wsp. [36] obejmującym ponad 491 tysięcy osób stwierdzono, że ci z niedowagą (BMI < 18,5) charakteryzowali się o 34% wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym (HR = 1,34). Niedowaga stanowi także istotny czynnik ryzyka zgonu u chorych po ACS (HR = 1,66), co wykazano w metaanalizie Lin i wsp. [37], obejmującej 6,3 miliona chorych. Czynnikiem ryzyka zgonu jest także otyłość sarkopeniczna (zanikowi beztłuszczowej masy ciała towarzyszy nadmierny rozwój tkanki tłuszczowej). W metaanalizie 106 badań klinicznych, przeprowadzonej przez Liu i wsp. [38] i obejmującej ponad 167 tysięcy osób, stwierdzono, że osoby z otyłością sarkopeniczną charakteryzowały się o 51% wyższym ryzykiem zgonu (HR = 1,51). Otyłość sarkopeniczna stanowi czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego [39]. Powyższe obserwacje jednoznacznie wskazują, że same parametry biometryczne, definiowane tradycyjnie jako nieobecność zespołu metabolicznego lub za pomocą nowszej definicji, w myśl której zakłada się nieobecność nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i prawidłowy WHR (< 0,95 dla kobiet i < 1,03 dla mężczyzn), nie ukazują dostatecznie ryzyka zdrowotnego osób otyłych — lepiej definiowanego za pomocą parametrów uwzględniających faktyczną zawartość tłuszczu lub kryteria zdrowia metabolicznego.

AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA U OSÓB Z NADMIERNĄ MASĄ CIAŁA A ROKOWANIE

Aktywność fizyczna może istotnie modulować ryzyko sercowo-naczyniowe związane z nadmierną masą ciała. W badaniu *Rotterdam* autorstwa Koolhaas i wsp. [40], obejmującym 5344 uczestników, w trakcie 15-letniej obserwacji wykazano, że osoby aktywniejsze fizycznie (bez względu na masę ciała) charakteryzowały się niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym niż mniej aktywne. Warto podkreślić, że aktywniejsze fizycznie osoby z nadwagą

lub otyłością obniżały swoje ryzyko sercowo-naczyniowe do poziomu ryzyka cechującego osoby aktywne fizycznie z prawidłową masą ciała (odpowiednio HR = 1,03; 95% CI: 0,82–1,29 oraz HR = 1,12; 95% CI: 0,83–1,52).

W metaanalizie 10 badań, przeprowadzonej przez Barry i wsp. [41], u osób z nadwagą lub otyłością oceniano wpływ aktywności fizycznej na ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny. W porównaniu z osobami aktywnymi fizycznie z prawidłową masą ciała osoby aktywne fizycznie z nadwagą lub otyłością nie charakteryzowały się znacząco wyższym ryzykiem zgonu (odpowiednio HR = 1,13; 95% CI: 1,00–1,27 oraz HR = 1,21; 95% CI: 0,95–1,52). W przeciwieństwie do tego osoby z nadwagą lub otyłością, ale nieaktywne fizycznie charakteryzowały się istotnie wyższym ryzykiem zgonu (odpowiednio HR = 2,14; 95% CI: 1,77–2,58 oraz HR = 2,46; 95% CI: 1,92–3,14). Aktywność fizyczna w istotny sposób koryguje więc ryzyko zgonu związane z nadmierną masą ciała.

Zbieżne wyniki uzyskano w innej metaanalizie przeprowadzonej przez Barry i wsp. [42], obejmującej tym razem dziewięć badań. Oceniano podobne zależności, ale w odniesieniu do ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W porównaniu z osobami aktywnymi fizycznie z prawidłową masą ciała osoby aktywne fizycznie z nadwagą lub otyłością charakteryzowały się większym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (odpowiednio HR = 1,25; 95% CI: 1,07–1,46 oraz HR = 1,42; 95% CI: 1,01–1,98), ale mniej wyraźnym do tych nieaktywnych fizycznie z nadwagą lub otyłością (odpowiednio HR = 2,39; 95% CI: 1,83–3,13 oraz HR = 3,10; 95% CI: 2,36–4,07). Aktywność fizyczna istotnie zatem korygowała ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z nadwagą lub otyłością. W przeciwieństwie do tego osoby z nadwagą lub otyłością, ale nieaktywne fizycznie charakteryzowały się istotnie wyższym ryzykiem zgonu (odpowiednio HR = 2,14; 95% CI: 1,77–2,58 oraz HR = 2,46; 95% CI: 1,92–3,14) [42].

W badaniu Zhang i wsp. [43] obejmującym 22 476 osób bez CVD w wywiadzie (NHANES 2007–2016) oceniano związek między masą ciała i aktywnością fizyczną (brak aktywności: 0 min/tydz.; mała aktywność: 1–149 min/tydz. oraz aktywność: ≥ 150 min/tydz.) a ryzykiem sercowo-naczyniowym. Stwierdzono, że osoby z nadwagą lub otyłością, które podejmują jakąkolwiek aktywność fizyczną (*vs.* osoby takie prowadzące siedzący tryb życia), cechowały się istotnie mniejszym prawdopodobieństwem wysokiego 10-letniego ryzyka CVD (odpowiednio mała aktywność: OR = 0,68 oraz OR = 0,61; większa aktyw-

ność: OR = 0,45 oraz OR = 0,49). W badaniu Valenzuela i wsp. [44], obejmującym blisko 600 tysięcy osób obserwowanych przez 2 lata, wykazano, że osoby z nadwagą lub otyłością, które były aktywne fizycznie, charakteryzowały się istotnie niższym ryzykiem wystąpienia chorób kardiometabolicznych (OR = 0,87; 95% CI: 0,84–0,94). W cytowanym uprzednio badaniu Pandey i wsp. [26], obejmującym 51 451 osób obserwowanych przez 15 lat, wykazano, że nadmierna masa ciała stanowi istotny czynnik ryzyka HFpEF. Stwierdzono również, że aktywność fizyczna o nasileniu 500–1000 METs/tydzień oraz ponad 1000 METs/tydzień istotnie obniży ryzyko wystąpienia HFpEF (odpowiednio HR = 0,82 oraz HR = 0,78). Sprawia to, że osoby z nadmierną masą ciała mogą w pewnym zakresie zoptymalizować ryzyko wystąpienia HFpEF poprzez aktywność fizyczną. Warto dodać, że 500 METs/tydzień to 150 minut/tydzień wysiłku fizycznego o umiarkowanej intensywności [45].

Należy podkreślić, że wszelkie działania poprawiające aktywność fizyczną przynoszą korzyści. W metaanalizie 17 badań kohortowych, przeprowadzonej przez Banacha i wsp. [46], obejmującej blisko 227 tysięcy osób obserwowanych przez 7,1 roku, wykazano, że każde zwiększenie liczby wykonywanych dziennie kroków o odpowiednio 1000 i 500 wiązało się z obniżeniem ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny o 15% i z przyczyn sercowo-naczyniowych o 7% (odpowiednio HR = 0,85; 95% CI: 0,81–0,91 oraz HR = 0,93; 95% CI: 0,91–0,95). W metaanalizie 12 badań przeprowadzonej przez Stens i wsp. [47], obejmującej ponad 111 tysięcy uczestników, stwierdzono dodatkowo, że zaledwie około 2600 i około 2800 kroków dziennie przynosi znaczące korzyści w zakresie obniżenia ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny (HR = 0,92; 95% CI: 0,84–0,99) i chorób układu krążenia (HR = 0,89; 95% CI: 0,79–0,99), przy postępującym zmniejszeniu tego ryzyka odpowiednio do około 8800 i około 7200 kroków dziennie. Natomiast w badaniu Moholdt i wsp. [48], obejmującym 3307 chorych z CAD, stwierdzono, że nie tyle utrata masy ciała, ile utrzymanie nawet niewielkiej aktywności fizycznej lub jej zintensyfikowanie było związane z redukcją ryzyka zgonu [48]. Warto wspomnieć jeszcze o wynikach metaanalizy 28 badań przeprowadzonej przez Geidl i wsp. [49]. Wykazano w niej, że każde zwiększenie tygodniowej aktywności fizycznej o 10 METs wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności u osób z różnymi chorobami przewlekłymi: rakiem piersi (HR = 0,78; 95% CI: 0,71–0,86), CAD (HR = 0,88; 95% CI: 0,83–0,93), cukrzycą typu 2 (HR = 0,96;

95% CI: 0,93–0,99) oraz przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*) (HR = 0,70; 95% CI: 0,45–1,09) [49].

Interesującym zagadnieniem wydaje się także wpływ pory dnia, w której podejmuje się aktywność fizyczną, na korzyści zdrowotne. W badaniu Feng i wsp. [50], obejmującym 92 139 osób z bazy *UK Biobank*, wykazano, że aktywność fizyczna rano, w ciągu dnia lub wieczorem była związana z mniejszym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny, szczególnie w przypadku osób z wcześniej istniejącymi chorobami układu krążenia. W randomizowanym badaniu klinicznym Brooker i wsp. [51], obejmującym 100 nieaktywnych fizycznie osób z nadmierną masą ciała, wykazano, że aktywność fizyczna, bez względu na porę jej podejmowania w ciągu dnia, była związana z utratą masy ciała.

Powyższe prace dostarczają silnych dowodów na to, że nawet umiarkowana aktywność fizyczna, w sposób niezależny od pory jej podejmowania w ciągu dnia, prowadzi do znaczącego obniżenia ryzyka utraty zdrowia związanej z nadmierną masą ciała.

UTRATA NADMIERNEJ MASY CIAŁA A ROKOWANIE

Istotny związek pomiędzy nadmierną masą ciała a śmiertelnością wykazano także w metaanalizie 54 randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonej przez Ma i wsp. [52], obejmującej 30 206 uczestników. W metaanalizie tej stwierdzono, że interwencje dotyczące zmiany stylu życia i pozwalające na zmniejszenie masy ciała obniżały ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny o 18% (RR = 0,82; 95% CI: 0,71–0,95) [52].

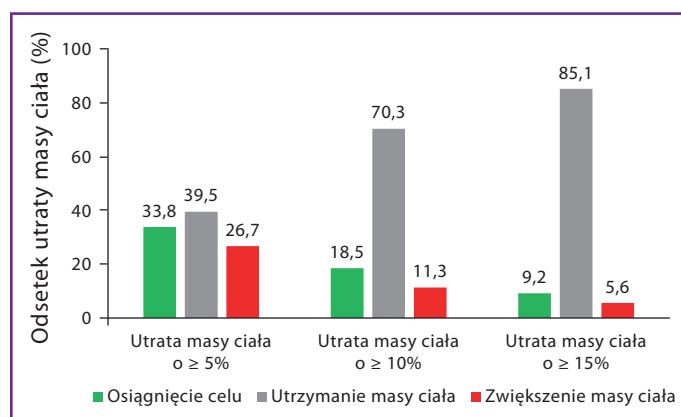
W badaniu Haase i wsp. [53], obejmującym 500 tysięcy osób, przeanalizowano wpływ redukcji masy ciała o 13%, przy czym zaczęto od BMI 35, 40 i 45 kg/m². Zidentyfikowano wiele korzyści zdrowotnych związanych z takim zmniejszeniem masy ciała (tab. 4) [53].

Wyniki tego badania jednoznacznie wskazują, że obniżenie masy ciała przynosi liczne korzyści — w szczególności istotnie obniża ryzyko zaburzeń lipidowych, cukrzycy typu 2 i nadciśnienia tętniczego, czyli czynników w największym stopniu kształtujących ryzyko sercowo-naczyniowe. Dobrze poznany problem stanowi jednak uzyskanie dostatecznej skali i trwałości efektu utraty masy tłuszczowej. W cytowanym uprzednio badaniu RESOURCE również potwierdzono, że skuteczność interwencji służących zmniejszeniu masy ciała była niewielka (ryc. 3) [27]. Zastosowanie co najmniej trzech metod służących zmniejszeniu masy ciała pozwoliło na

Tabela 4. Wpływ zmniejszenia masy ciała na ryzyko wybranych zaburzeń zdrowotnych (opracowano na podstawie [53])

Choroba/ zaburzenie	Interwencja	BMI przed utrata masy ciała	BMI po utracie masy ciała	Zmiana ryzyka		Ryzyko
				Ryzyko przed utrata masy ciała (HR; 95% CI)	Ryzyko po utra- cie masy ciała (HR; 95% CI)	
Cukrzyca typu 2		35	30,5	1,84 (1,82–1,86)	1,11 (1,06–1,17)	↓ o 73%
		40	34,8	1,58 (1,56–1,60)	0,93 (0,89–0,98)	↓ o 55%
		45	39,2	1,28 (1,25–1,32)	0,78 (0,73–0,84)	↓ o 50%
Aстма		35	30,5	1,19 (1,17–1,22)	0,94 (0,87–1,02)	↓ o 25%
		40	34,8	1,12 (1,09–1,15)	0,92 (0,84–1,00)	↓ o 20%
		45	39,2	1,03 (0,97–1,09)	0,90 (0,79–1,02)	↓ o 13%
Bezdech senny		35	30,5	2,11 (2,06–2,17)	1,21 (1,09–1,34)	↓ o 90%
		40	34,8	1,96 (1,92–2,01)	1,19 (1,10–1,29)	↓ o 77%
		45	39,2	1,75 (1,67–1,83)	1,16 (1,06–1,28)	↓ o 59%
Zwyrodnienie stawów biodrowych/kolanowych		35	30,5	1,37 (1,35–1,39)	1,19 (1,13–1,25)	↓ o 18%
		40	34,8	1,28 (1,26–1,31)	1,17 (1,11–1,23)	↓ o 11%
		45	39,2	1,17 (1,13–1,22)	1,15 (1,07–1,24)	↓ o 2%
Przewlekła choroba nerek		35	30,5	1,09 (1,08–1,11)	0,98 (0,94–1,02)	↓ o 11%
		40	34,8	1,09 (1,07–1,11)	0,94 (0,90–0,99)	↓ o 15%
		45	39,2	1,07 (1,03–1,11)	0,91 (0,85–0,98)	↓ o 16%
Nadciśnienie tętnicze		35	30,5	1,27 (1,26–1,28)	0,98 (0,95–1,02)	↓ o 29%
		40	34,8	1,21 (1,19–1,23)	0,95 (0,91–0,99)	↓ o 26%
		45	39,2	1,13 (1,10–1,16)	0,92 (0,87–0,98)	↓ o 21%
Zaburzenia lipidowe		35	30,5	1,14 (1,14–1,15)	0,93 (0,90–0,96)	↓ o 21%
		40	34,8	1,09 (1,07–1,10)	0,88 (0,85–0,91)	↓ o 21%
		45	39,2	1,01 (0,99–1,04)	0,83 (0,79–0,88)	↓ o 18%

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka

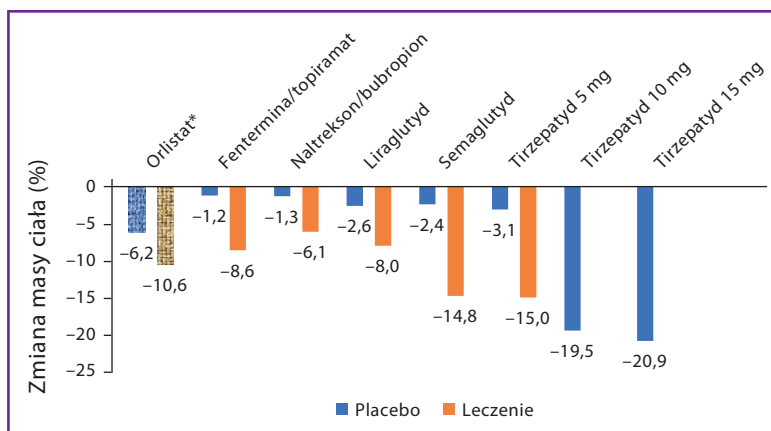


Rycina 3. Wpływ zastosowania co najmniej trzech metod służących zmniejszeniu masy ciała na osiągnięcie celu — wyniki badania RESOURCE (opracowano na podstawie [27])

osiągnięcie celów u 33,8% (docelowa redukcja masy ciała o ≥ 5), 18,5% (docelowa redukcja masy ciała o ≥ 10) oraz 9,2% (docelowa redukcja masy ciała o ≥ 15). Najczęstszymi interwencjami były: kontrola kaloryczności posiłków i restrykcyjna dieta (79,1%), korzystanie z programów/

/kursów mających na celu zwiększenie aktywności fizycznej (21,9%), stosowanie środków farmakologicznych (12,3%), korzystanie z siłowni (12%) [27].

Warto podkreślić, że ważne jest utrzymywanie pożądanego poziomu masy ciała na stałym poziomie i unikanie jej



Rycina 4. Zmiana masy ciała pod wpływem leków w terapii otyłości; *zmiana w [kg] (opracowanie własne na podstawie [58])

zmienności. Wskazują na to wyniki metaanalizy 23 badań, przeprowadzonej przez Zou i wsp. [54], obejmującej 441 199 uczestników. Wykazano w niej, że duża zmienność masy ciała była związana z większym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny (RR = 1,41; 95% CI: 1,27–1,57), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR = 1,36; 95% CI: 1,22–1,52), ryzyka rozwoju CVD (RR = 1,49; 95% CI: 1,26–1,76) oraz ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego (RR = 1,35; 95% CI: 1,14–1,61). Podobnych informacji dostarczyła metaanaliza 25 badań, przeprowadzona przez Karahalios i wsp. [55], obejmująca 437 772 uczestników. Stwierdzono w niej, że zarówno zbyt szybkie zmniejszenie, jak i zbyt szybkie zwiększenie masy ciała było związane z gorszym rokowaniem (zwiększenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych odpowiednio: HR = 1,50; 95% CI: 1,32–1,70 oraz HR = 1,21; 95% CI: 1,07–1,36). W badaniu Cheng i wsp. [56], obejmującym 29 311 osób z czterech prospektywnych kohort, obserwowanych przez średnio ponad 21 lat, wykazano, że zbyt szybkie zmniejszenie lub zwiększenie masy ciała istotnie podniosło ryzyko wystąpienia poważnych powikłań ze strony układu krążenia (MACE, *major adverse cardiovascular events*) o odpowiednio 53% (HR = 1,53; 95% CI: 1,40–1,66) oraz 29% (HR = 1,29; 95% CI: 1,20–1,40). Należy zatem unikać dużej zmienności masy ciała i nie stosować metod mających na celu zbyt szybką utratę masy ciała.

FARMAKOLOGICZNE METODY LECZENIA OTYŁOŚCI

Interwencje dotyczące poprawy stylu życia, mimo bardzo korzystnego wpływu na zdrowie, pozwalają osobom z otyłością zmniejszyć masę ciała o około 5% [57]. Dlatego ważne są farmakologiczne opcje leczenia otyłości. Możliwość bezpiecznego i trwałego obniżenia

zawartości tłuszczu w organizmie dają również różnorodne leki. Starsze preparaty cechowały się umiarkowaną skutecznością i niejednokrotnie istotnymi działaniami niepożądanymi, natomiast dziś sytuację może zmienić rozwój agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon like peptide 1*), żołądkowego polipeptydu hamującego (GIP, *gastric inhibitory polypeptide*) i glukagonu. Obecnie do leczenia farmakologicznego otyłości dopuszczone przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food Drug Administration*) są: naltrekson/bupropion, fentermina/topiramata, orlistat oraz agonści receptora GLP-1 (GLP-1 RA, *GLP-1 receptor agonists*) — liraglutyd, semaglutyd, a także podwójni agonści receptorów GLP-1 i GIP — tirzepatyd [58]. Leki te w różnym stopniu obniżają masę ciała (ryc. 4) [58].

Przełomowe znaczenie w rozumieniu możliwych korzyści z farmakologicznej walki z otyłością mają obserwacje z niedawno zakończonego prospektywnego, randomizowanego badania SELECT, w którym analizowano wpływ stosowania przez 39,8 roku semaglutylidu (2,4 mg/tydz.) w porównaniu z placebo u 17 604 chorych z nadwagą lub otyłością (ale bez cukrzycy!) i z rozpoznaną CVD. Wykazano, że zastosowanie semaglutylidu było związane ze zmniejszeniem o: 28% ryzyka zawału serca niezakończonego zgonem (HR = 0,72; 95% CI: 0,61–0,75), 18% ryzyka zdarzeń związanych z HF (HR = 0,82; 95% CI: 0,71–0,96), 19% ryzyka zgonów ogółem (HR = 0,81; 95% CI: 0,71–0,93) oraz 23% ryzyka rewasularyzacji wieńcowej (HR = 0,77; 95% CI: 0,68–0,89). Ponadto semaglutylid 4-krotnie obniżał ryzyko progresji zaburzeń gospodarki węglowodanowej (HR = 0,27) [59]. Wyniki te po raz pierwszy wykazały, że agonista receptora GLP-1, semaglutylid, stosowany poza wskazaniem

cukrzycowym u osób z nadwagą lub otyłością i CVD nie tylko zmniejsza masę ciała o około 15%, ale przede wszystkim poprawia rokowanie i wydłuża przeżycie. We wcześniejszych publikacjach jedynie w metaanalizie sieciowej 69 badań, przeprowadzonej przez Iannone i wsp., obejmującej 59 037 chorych, sugerowano, że naltrekson/bupropion zmniejsza w porównaniu z placebo ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR = 0,62; 95% CI: 0,39–0,99) [60]. Wyniki badania SELECT — pierwszego prospektywnego badania wysokiej jakości dokumentującego poprawę przeżycia dzięki lekowi „na odchudzanie”, są więc przełomowe.

Należy przypomnieć, że podobne korzyści były wcześniej wykazane u pacjentów, u których otyłość zwalczano za pomocą chirurgii bariatrycznej. W metaanalizie 39 badań, przeprowadzonej przez van Veldhuisen i wsp. [61], wykazano, że zmniejszenie masy ciała poprzez operację bariatryczną było związane z obniżeniem ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny (HR = 0,55; 95% CI: 0,49–0,92), ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR = 0,59; 95% CI: 0,47–0,73), ryzyka wystąpienia HF (HR = 0,50; 95% CI: 0,38–0,66), ryzyka wystąpienia zawału serca (HR = 0,58; 95% CI: 0,43–0,76) oraz ryzyka wystąpienia udaru mózgu (HR = 0,64; 95% CI: 0,53–0,77).

PARADOKS OTYŁOŚCI — CZY RZECZYWIŚCIE ISTNIEJE, A MOŻE TO RACZEJ PARADOKS BMI?

Pod pojęciem paradoksu otyłości rozumie się obserwację lepszego przebiegu klinicznego pewnych jednostek chorobowych (już obecnych) u ludzi z nadwagą lub otyłością. Przedstawiono je w tabeli 5 [62].

Ostatnio zjawisko paradoksu otyłości jest jednak kwestionowane. Warto przyjrzeć się temu zagadnieniu na przykładzie chorych z HFrEF. W badaniu Butta i wsp. [63] u 8399 chorych z HFrEF z PARADIGM-HF analizowano wpływ zastosowanej metody pomiaru antropometrycznego masy ciała oraz korekcji o inne czynniki na występowanie paradoksu otyłości (tab. 6).

W badaniu tym wykazano, że u chorych z HRrEF ocena masy ciała za pomocą BMI pozwoliła na stwierdzenie bardzo niewyraźnego paradoksu otyłości, dotyczącego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu z dowolnej przyczyny. Tym niemniej pełna korekcja tego ryzyka o inne ważne czynniki wyzerowała ten efekt. Zastosowanie do pomiaru masy ciała wskaźnika WHtR w żadnym przypadku nie pozwoliło na stwierdzenie występowania paradoksu otyłości [63]. W innych analizach badania PARADIGM-HF także nie zaobserwowano

Tabela 5. Jednostki chorobowe, w przebiegu których zaobserwowano występowanie paradoksu otyłości (opracowano na podstawie [62])

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Nadciśnienie tętnicze
Niewydolność serca
Choroba tętnic wieńcowych
Choroba tętnic obwodowych
Ostry zespół wieńcowy

Choroby innych układów i narządów/inne

Starzenie się organizmu
Choroby infekcyjne: zapalenie płuc
Przewlekła choroba nerek
Choroby nowotworowe
Przewlekła obturacyjna choroba płuc
Reumatoidalne zapalenie stawów
AIDS

AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) — zespół nabytego niedoboru odporności

występowania paradoksu otyłości, co wynika z wszechstronniejszego dostosowania do innych zmiennych prognostycznych (w tym N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B [NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*]) niż w starszych badaniach, w których analizowano wyłącznie BMI [64].

Eliminację pozornego „paradoksu otyłości” przy bardziej kompleksowej analizie danych wykazano także w innych badaniach. W badaniu Fröhlich i wsp. [65], obejmującym 2936 chorych z HFrEF, także oceniano wpływ masy ciała klasyfikowanej za pomocą BMI na śmiertelność. Co prawda, stwierdzono występowanie paradoksu otyłości, był on jednak znacznie mniej wyraźny po uwzględnieniu leczenia insuliną, natomiast zanikał u chorych z nieprawidłowo kontrolowaną glikemią (odsetek hemoglobiny glikowanej [HbA_{1c}] > 7,5%).

Inną kwestią, która komplikuje ocenę paradoksu otyłości, jest poziom aktywności fizycznej. W badaniu Quesada i wsp. [66], obejmującym 936 kobiet poddanych koronarografii z powodu CAD, analizowano wpływ masy ciała i poziom aktywności fizycznej na odległe poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, *major adverse cardiovascular events*) i śmiertelność. Wykazano, że paradoks otyłości rysował się jedynie w grupie kobiet aktywniejszych fizycznie (ryc. 5).

Bardzo podobnych informacji dostarczyło badanie McAuley i wsp. [67], obejmujące 9563 mężczyzn obserwowanych przez 13,4 roku (ryc. 6). W nim również wykazano, że paradoks otyłości rysował się jedynie w grupie

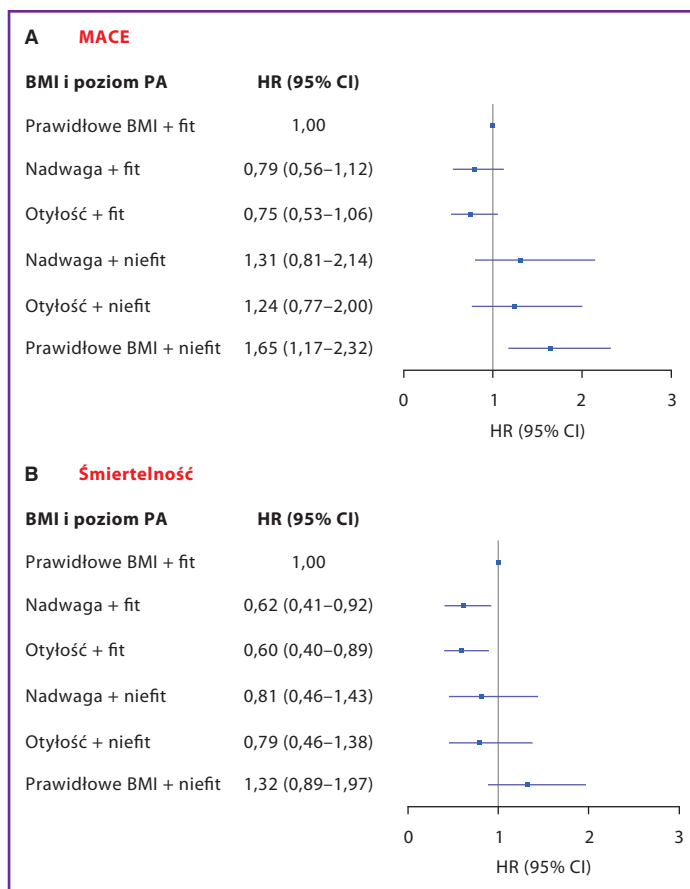
Tabela 6. Związek między wskaźnikami antropometrycznymi (wskaźnikiem masy ciała [BMI, *body mass index*] i stosunkiem obwodu talii do wzrostu [WhtR, *waist-to-height ratio*]) a rokowaniem u chorych na niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HfrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*) (opracowano na podstawie [63])

Ryzyko	BMI [kg/m ²]	Niedowaga BMI < 18,5	Prawidłowe BMI 18,5–24,9 (grupa odniesienia)	Nadwaga BMI 25,0–29,9	Otyłość I stopnia BMI 30,0–34,9	Otyłość II/III stopnia BMI ≥ 35	Czy wystąpił paradoks otyłości?
	Hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych						
HR ¹	1,02; 0,73–1,42		1	0,94; 0,84–1,06	0,94; 0,83–1,08	1,04; 0,88–1,21	–
HR ²	1,20; 0,86–1,67		1	0,90; 0,81–1,01	0,86; 0,75–0,99	0,92; 0,78–1,09	+/-
HR ³	1,06; 0,76–1,47		1	1,03; 0,92–1,16	1,09; 0,95–1,25	1,24; 1,05–1,48	–
Hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF							
HR ¹	0,96; 0,60–1,55		1	1,04; 0,90–1,22	1,10; 0,93–1,31	1,26; 1,03–1,54	–
HR ²	1,16; 0,72–1,88		1	0,98; 0,84–1,14	0,96; 0,81–1,15	1,06; 0,86–1,32	–
HR ³	1,03; 0,63–1,67		1	1,12; 0,96–1,31	1,22; 1,01–1,46	1,43; 1,15–1,78	–
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych							
HR ¹	1,14; 0,78–1,65		1	0,85; 0,74–0,98	0,77; 0,65–0,91	0,75; 0,60–0,93	+
HR ²	1,27; 0,87–1,86		1	0,83; 0,73–0,96	0,75; 0,63–0,89	0,72; 0,58–0,91	+
HR ³	1,11; 0,76–1,63		1	0,96; 0,83–1,11	0,96; 0,80–1,15	1,00; 0,79–1,26	–
Zgon z dowolnej przyczyny							
HR ¹	1,18; 0,84–1,67		1	0,86; 0,75–0,97	0,78; 0,67–0,90	0,71; 0,58–0,86	+
HR ²	1,33; 0,94–1,88		1	0,84; 0,74–0,95	0,76; 0,65–0,89	0,71; 0,57–0,87	+
HR ³	1,19; 0,84–1,69		1	0,95; 0,84–1,08	0,95; 0,81–1,11	0,94; 0,76–1,16	–
Ryzyko	WhtR	Kwartyl I	Kwartyl II	Kwartyl III	Kwartyl IV	Kwartyl V	Czy wystąpił paradoks otyłości?
	Hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych						
HR ¹	1		0,98; 0,85–1,13	1,13; 0,98–1,30	1,02; 0,88–1,18	1,12; 0,97–1,29	–
HR ²	1		1,00; 0,86–1,16	1,18; 1,01–1,39	1,12; 0,93–1,33	1,18; 0,96–1,44	–
HR ³	1		1,02; 0,88–1,19	1,24; 1,06–1,46	1,18; 0,99–1,41	1,27; 1,03–1,55	–
Hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF							
HR ¹	1		1,02; 0,84–1,24	1,26; 1,04–1,52	1,12; 0,92–1,37	1,37; 1,13–1,65	–
HR ²	1		1,01; 0,83–1,24	1,24; 1,00–1,54	1,13; 0,89–1,43	1,30; 1,00–1,69	–
HR ³	1		1,04; 0,85–1,28	1,31; 1,05–1,62	1,19; 0,93–1,51	1,39; 1,06–1,81	–
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych							
HR ¹	1		0,93; 0,78–1,10	0,98; 0,82–1,17	0,91; 0,76–1,09	0,85; 0,70–1,02	–
HR ²	1		0,98; 0,82–1,18	1,09; 0,90–1,33	1,11; 0,89–1,39	1,06; 0,82–1,38	–
HR ³	1		1,01; 0,84–1,21	1,16; 0,95–1,41	1,19; 0,95–1,49	1,15; 0,88–1,49	–
Zgon z dowolnej przyczyny							
HR ¹	1		0,91; 0,77–1,06	0,94; 0,81–1,11	0,89; 0,76–1,05	0,82; 0,69–0,97	–
HR ²	1		0,95; 0,81–1,12	1,04; 0,87–1,24	1,06; 0,87–1,30	1,03; 0,81–1,30	–
HR ³	1		0,97; 0,83–1,15	1,09; 0,91–1,31	1,13; 0,92–1,38	1,10; 0,87–1,39	–

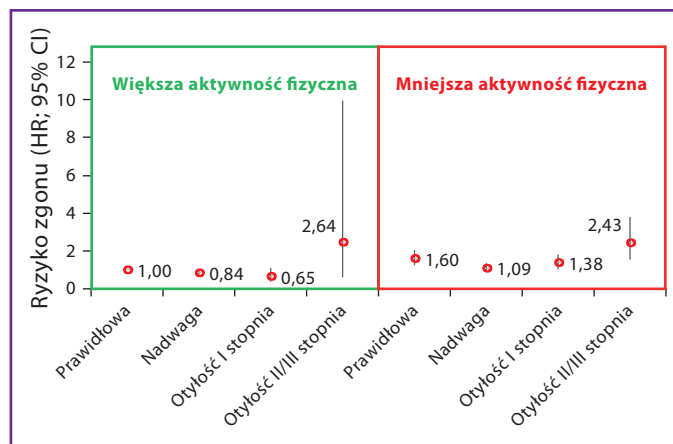
HR¹: skorygowane o stosowane leczenie i region; HR²: skorygowane o HR¹ oraz wiek, płeć, skurczowe ciśnienie tętnicze, częstość rytmu serca, czynność nerek, frakcję wyrzutową lewej komory, BMI, klasę czynnościową wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*), etiologię niewydolności serca (HF, *heart failure*), czas trwania HF, wcześniejszą hospitalizację z powodu HF, cukrzycę w wywiadzie oraz migotanie przedsionków; HR³: skorygowane o HR¹ i HR² oraz N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*); ryzyko podano z 95-proc. przedziałem ufności; szare pole — brak wpływu na ryzyko; zielone pole — obniżenie ryzyka; czerwone pole — zwiększenie ryzyka; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka

mężczyzn z nadmierną masą ciała, ale aktywnych fizycznie. Podobne obserwacje poczyniono, wykorzystując do pomiaru masy ciała wskaźnik WC [67].

W badaniu Lavie i wsp. [68] obejmującym 5-letnią obserwację 2066 osób z niewydolnością serca wykazano, że osoby z nadmierną masą ciała, ale aktywniejsze fizycznie



Rycina 5. Wpływ masy ciała wyrażanej jako wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) oraz poziomu aktywności fizycznej (fit) na ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (A) i śmiertelności (B) u kobiet z chorobą niedokrwienną serca (modyfikacja własna na podstawie [66]); HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; MACE (*major adverse cardiovascular events*) — poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; PA (*physical activity*) — aktywność fizyczna; CI (*confidence interval*) — przedział ufności



Rycina 6. Wpływ masy ciała wyrażanej jako wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) oraz poziomu aktywności fizycznej na ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny wśród mężczyzn z chorobą niedokrwienną serca (modyfikacja własna na podstawie [67]); CI (*confidence interval*) — przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka

charakteryzowały się większym prawdopodobieństwem niż mniej aktywne.

Badania sugerujące „ochronny efekt otyłości” mogą zawierać również błędy analizy wynikające z wykorzystania jedynie niedoskonałego wskaźnika BMI, który **nie odzwierciedla dystrybucji trzewnej tkanki tłuszczowej**. W badaniu Zheng i wsp. [69] obejmującym 6997 chorych z cukrzycą typu 2 wykazano, że 10-letnie ryzyko choroby układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*) było znacznie wyższe u chorych z otyłością i nadmierną ilością trzewnej tkanki tłuszczowej ($\geq 100 \text{ cm}^2$) niż u osób otyłych, ale bez nadmiaru trzewnej tkanki tłuszczowej.

Inną kwestią jest fakt, że wskaźnik BMI **nie pozwala na ocenę masy mięśni, a tym bardziej siły mięśniowej**, które determinują rokowanie. W badaniu autorstwa Stenholm i wsp. [70] obejmującym 3594 osoby w wieku 50–91 lat, które obserwowano przez 33 lata, wykazano, że osoby z nadmierną masą ciała, ale zachowaną siłą mięśniową charakteryzowały się istotnie mniejszym ryzykiem zgonu w porównaniu z tymi z nadmierną masą ciała i osłabioną siłą mięśniową. W badaniu Charatcharoenwitthaya i wsp. [71] obejmującym 7083 chorych z MAFLD stwierdzono, że nie masa ciała oceniana za pomocą BMI, ale ocena siły mięśniowej determinowała ryzyko zgonu. Chorzy z MAFLD i otyłością oraz słabą masą mięśniową charakteryzowali się 2–3 krotnie wyższym ryzykiem zgonu, w porównaniu z osobami z zachowaną siłą mięśniową. „Kropką nad i” w tym temacie niech będą wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez García-Hermoso i wsp. [72], obejmującej 1 907 580 kobiet i mężczyzn. Wykazano w niej, po korekcji o BMI, że u osób z większą siłą mięśniową występowało mniejsze ryzyko zgonu (HR = 0,69; 95% CI: 0,64–0,74).

Nowsze badania jednoznacznie wskazują na zalety precyzyjnej oceny otluszczenia — ważna jest jakość, a nie ilość, również w kontekście paradoksu otyłości. W badaniu Lee i wsp. [73] obejmującym 16 555 osób z nadmierną masą ciała ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) analizowano skład masy ciała (przy użyciu nowoczesnych metod absorpcyjometrycznych) i ryzyko zgonu. Wykazano, że do czynników zwiększających ryzyko zgonu należały: zwiększony poziom tkanki tłuszczowej (FMI, *fat mass index*) oraz obniżenie masy tkanki mięśniowej. Z kolei czynnikami ochronnymi były mniejszy poziom FMI i zachowana masa mięśniowa. Ocena masy ciała jedynie za pomocą BMI nie pozwala więc na analizę tych dwóch kluczowych zmiennych determinujących ryzyko zgonu [73].

W badaniu Iliodromiti i wsp. [74] obejmującym 296 535 osób z UK Biobank, bez CVD na początku, obserwowanych przez 5 lat analizowano wpływ oceny masy i składu ciała na ryzyko wystąpienia CVD. Paradoks otyłości rysował się jedynie w sytuacji wykorzystania do oceny otyłości wskaźnika BMI. W przypadku innych wskaźników — WHR, WC, WHtR i procentowej zawartości tłuszczu w organizmie — nie stwierdzono występowania paradoksu otyłości, a ryzyko CVD przyjmowało charakter zależności liniowej. Stwierdzono, że związek BMI z CVD wydaje się być bardziej podatny na zakłócenia ze względu na istniejące wcześniej choroby współistniejące w porównaniu z innymi pomiarami otyłości. Należy zakwestionować wszelkie błędne przekonania społeczne na temat potencjalnego „ochronnego” wpływu tłuszczu na ryzyko CVD [74].

Przedstawione badania pozwalają skorygować ewoluujące pojęcie „paradoksu otyłości” — we współczesnym rozumieniu nie można myśleć o otyłości jako stanie w pewnych aspektach korzystnym dla zdrowia. Jak zatem wytłumaczyć paradoks otyłości?

- 1) Narażenie na błędy interpretacyjne badań opartych na BMI będącego pomiarem nieprecyzyjnym. Znacznie istotniejszy jest stosunek masy beztłuszczowej do masy tłuszczu, a zwiększona masa mięśni chroni przed powikłaniami krążeniowymi.
- 2) Paradoks obserwowany w badaniach nieuwzględniających oceny aktywności fizycznej, istotnie modulującej ryzyko związane z nadmierną masą ciała.
- 3) Znaczenie profilu wiekowego grup — osoby starsze rzadziej są otyłe, dlatego czynnikiem protekcyjnym może być młodszy wiek chorych (a nie większa masa ciała).
- 4) Odwrotna przyczynowość powikłań, na przykład znaczny wzrost zagrożeń pacjenta kruchego/kachetycznego.
- 5) Zatarcie relacji przyczynowej palenia papierosów i chorób nowotworowych z powodu obniżania przez nie masy ciała.
- 6) Potencjalnie lepsze odżywienie i rezerwy organizmu osoby z nadmierną masą ciała.
- 7) Lepsza tolerancja leków u osób z większą masą ciała.
- 8) Potencjalnie ochronne profile cytokin, adaptacja mitochondriów i inne mechanizmy biologiczne występujące w otyłości.
- 9) Zatarcie występowania paradoksu otyłości w badaniach z dłuższym czasem obserwacji pozwalające na pełne wychwycenie zagrożeń długoterminowych.

PODSUMOWANIE

Nadwaga i otyłość bezspornie prowadzą do licznych zagrożeń zdrowotnych, stanowiąc realną epidemię XXI wieku. Postulowane korzyści zdrowotne u osób z większą masą ciała stanowią najczęściej mylną obserwację wynikającą z nieprecyzyjnej definicji otyłości i nieuwzględniania krytycznych dla wyników obserwacji zmiennych dodatkowych — zwłaszcza aktywności fizycznej i rzeczywistej masy tkanek tłuszczowej i mięśniowej. Należy pamiętać, że proste wskaźniki antropometryczne są przybliżeniem rozpoznania otyłości, a ich niezbędnym uzupełnieniem musi być znajomość zdrowia metabolicznego. Korzyści z metod terapeutycznych pozwalających zmniejszyć otyłość są coraz lepiej udokumentowane i dotyczą zarówno zmiany stylu życia, chirurgii bariatrycznej, jak i współczesnej, intensywnie rozwijanej farmakoterapii otyłości. W oczach kardiologa stary slogan „otyli żyją krócej” w 2024 roku jest zatem nadal aktualny.

KONFLIKT INTERESÓW

SS — brak konfliktu interesów. JDK — honoraria wykładowe od firmy Novo Nordisk.

FINANSOWANIE

Brak.

PIŚMIENICTWO

- Seidell JC, Halberstadt J. The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Ann Nutr Metab.* 2015; 66(Suppl 2): 7–12, doi: 10.1159/000375143, indexed in Pubmed: 26045323.
- Chong B, Jayabaskaran J, Kong G, et al. Trends and predictions of malnutrition and obesity in 204 countries and territories: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine.* 2023; 57: 101850, doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101850, indexed in Pubmed: 36864983.
- Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, et al. Projected U.S. State-Level prevalence of adult obesity and severe obesity. *N Engl J Med.* 2019; 381(25): 2440–2450, doi: 10.1056/NEJMsa1909301, indexed in Pubmed: 31851800.
- <https://data.worldobesity.org/country/poland-173/>.
- https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics.
- <https://landgeistdotcom.files.wordpress.com/2021/04/europe-obesity-2.png>.
- Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990–2022. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 82(25): 2350–2473, doi: 10.1016/j.jacc.2023.11.007, indexed in Pubmed: 38092509.
- <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022>.
- Burnatowska E, Surma S, Olszanecka-Glinianowicz M. Relationship between mental health and emotional eating during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Nutrients.* 2022; 14(19): 3989, doi: 10.3390/nu14193989, indexed in Pubmed: 36235642.
- Restrepo BJ. Obesity prevalence among U.S. adults during the COVID-19 pandemic. *Am J Prev Med.* 2022; 63(1): 102–106, doi: 10.1016/j.amepre.2022.01.012, indexed in Pubmed: 35725124.
- <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7037a3-H.pdf>.
- Preda A, Carbone F, Tirandi A, et al. Obesity phenotypes and cardiovascular risk: From pathophysiology to clinical management. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023; 24(5): 901–919, doi: 10.1007/s11154-023-098-13-5, indexed in Pubmed: 37358728.
- Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev.* 2020; 41(3), doi: 10.1210/endrev/bnaa004, indexed in Pubmed: 32128581.
- Olszanecka-Glinianowicz M, Mazur A, Chudek J, et al. Obesity in Adults: Position Statement of Polish Association for the Study on Obesity, Polish Association of Endocrinology, Polish Association of Cardiometabolism, Polish Psychiatric Association, Section of Metabolic and Bariatric Surgery of the Association of Polish Surgeons, and the College of Family Physicians in Poland. *Nutrients.* 2023; 15(7): 1641, doi: 10.3390/nu15071641, indexed in Pubmed: 37049479.
- López-Bueno R, Núñez-Cortés R, Calatayud J, et al. Global prevalence of cardiovascular risk factors based on the Life's Essential 8 score: an overview of systematic reviews and meta-analysis. *Cardiovasc Res.* 2023, doi: 10.1093/cvr/cvad176, indexed in Pubmed: 38033266.
- Khanna D, Peltzer C, Kahar P, et al. Body Mass Index (BMI): a screening tool analysis. *Cureus.* 2022; 14(2): e22119, doi: 10.7759/cureus.22119, indexed in Pubmed: 35308730.
- Sommer I, Teufer B, Szelag M, et al. The performance of anthropometric tools to determine obesity: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 12699, doi: 10.1038/s41598-020-69498-7, indexed in Pubmed: 32728050.
- Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, et al. Body composition methods: comparisons and interpretation. *J Diabetes Sci Technol.* 2008; 2(6): 1139–1146, doi: 10.1177/193229680800200623, indexed in Pubmed: 19885303.
- Anwer R, Baig LA, Musharraf M. Validation of hf-bioelectrical impedance analysis versus body mass index in classifying overweight and obese Pakistani adults. *J Multidiscip Healthc.* 2023; 16: 983–996, doi: 10.2147/JMDH.S378367, indexed in Pubmed: 37056980.
- Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* 2016; 388(10046): 776–786, doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1, indexed in Pubmed: 27423262.
- Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, et al. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(12): 944–953, doi: 10.1016/S2213-8587(18)30288-2, indexed in Pubmed: 30389323.
- Djalalinia S, Qorbani M, Peykari N, et al. Health impacts of obesity. *Pak J Med Sci.* 2015; 31(1): 239–242, doi: 10.12669/pjms.311.7033, indexed in Pubmed: 25878654.
- Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ.* 2016; 353: i2156, doi: 10.1136/bmj.i2156, indexed in Pubmed: 27146380.
- Khan SS, Ning H, Wilkins JT, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol.* 2018; 3(4): 280–287, doi: 10.1001/jamacardio.2018.0022, indexed in Pubmed: 29490333.
- Larsson SC, Burgess S. Causal role of high body mass index in multiple chronic diseases: a systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *BMC Med.* 2021; 19(1): 320, doi: 10.1186/s12916-021-02188-x, indexed in Pubmed: 34906131.
- Pandey A, LaMonte M, Klein L, et al. Relationship between physical activity, body mass index, and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(9): 1129–1142, doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.081, indexed in Pubmed: 28254175.

27. Evans M, de Courcy J, de Laguiche E, et al. Obesity-related complications, healthcare resource use and weight loss strategies in six European countries: the RESOURCE survey. *Int J Obes (Lond)*. 2023; 47(8): 750–757, doi: 10.1038/s41366-023-01325-1, indexed in Pubmed: 37258646.
28. Wei D, González-Marrachelli V, Melgarejo JD, et al. Cardiovascular risk of metabolically healthy obesity in two European populations: Prevention potential from a metabolomic study. *Cardiovasc Diabetol*. 2023; 22(1): 82, doi: 10.1186/s12933-023-01815-6, indexed in Pubmed: 37029406.
29. Opio J, Croker E, Odongo GS, et al. Metabolically healthy overweight/obesity are associated with increased risk of cardiovascular disease in adults, even in the absence of metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev*. 2020; 21(12): e13127, doi: 10.1111/obr.13127, indexed in Pubmed: 32869512.
30. Fauchier G, Bisson A, Bodin A, et al. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a nationwide cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23(11): 2492–2501, doi: 10.1111/dom.14492, indexed in Pubmed: 34251088.
31. Abiri B, Koochi F, Ebadinejad A, et al. Transition from metabolically healthy to unhealthy overweight/obesity and risk of cardiovascular disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022; 32(9): 2041–2051, doi: 10.1016/j.numecd.2022.06.010, indexed in Pubmed: 35843795.
32. Putra IC, Kamarullah W, Prameswari HS, et al. Metabolically unhealthy phenotype in normal weight population and risk of mortality and major adverse cardiac events: a meta-analysis of 41 prospective cohort studies. *Diabetes Metab Syndr*. 2022; 16(10): 102635, doi: 10.1016/j.dsx.2022.102635, indexed in Pubmed: 36240685.
33. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(12): 1429–1437, doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.763, indexed in Pubmed: 28911506.
34. Hamzeh B, Pasdar Y, Moradi S, et al. Metabolically healthy versus unhealthy obese phenotypes in relation to hypertension incidence; a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022; 22(1): 106, doi: 10.1186/s12872-022-02553-5, indexed in Pubmed: 35287586.
35. Imbalzano E, Russo GT, Giandalia A, et al. Sex-Specific impact of different obesity/metabolic phenotypes on long-term cardiovascular outcomes in acute coronary syndrome patients. *Biomedicine*. 2022; 10(2): 424, doi: 10.3390/biomedicine10020424, indexed in Pubmed: 35203633.
36. Park D, Lee JH, Han S. Underweight: another risk factor for cardiovascular disease?: a cross-sectional 2013 Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) study of 491,773 individuals in the USA. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(48): e8769, doi: 10.1097/MD.00000000000008769, indexed in Pubmed: 29310352.
37. Lin C, Loke WH, Ng BH, et al. Mortality, cardiovascular, and medication outcomes in patients with myocardial infarction and underweight in a meta-analysis of 6.3 million patients. *Am J Cardiol*. 2023; 196: 1–10, doi: 10.1016/j.amjcard.2023.02.023, indexed in Pubmed: 37023510.
38. Liu C, Wong PY, Chung YL, et al. Deciphering the “obesity paradox” in the elderly: a systematic review and meta-analysis of sarcopenic obesity. *Obes Rev*. 2023; 24(2): e13534, doi: 10.1111/obr.13534, indexed in Pubmed: 36443946.
39. Evans K, Abdelhafiz D, Abdelhafiz AH. Sarcopenic obesity as a determinant of cardiovascular disease risk in older people: a systematic review. *Postgrad Med*. 2021; 133(8): 831–842, doi: 10.1080/00325481.2021.1942934, indexed in Pubmed: 34126036.
40. Koolhaas CM, Dhana K, Schoufour JD, et al. Impact of physical activity on the association of overweight and obesity with cardiovascular disease: the Rotterdam Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24(9): 934–941, doi: 10.1177/2047487317693952, indexed in Pubmed: 28436726.
41. Barry VW, Baruth M, Beets MW, et al. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56(4): 382–390, doi: 10.1016/j.pcad.2013.09.002, indexed in Pubmed: 24438729.
42. Barry VW, Caputo JL, Kang M. The joint association of fitness and fatness on cardiovascular disease mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61(2): 136–141, doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.004, indexed in Pubmed: 29981352.
43. Zhang X, Cash RE, Bower JK, et al. Physical activity and risk of cardiovascular disease by weight status among U.S adults. *PLoS One*. 2020; 15(5): e0232893, doi: 10.1371/journal.pone.0232893, indexed in Pubmed: 32384119.
44. Valenzuela PL, Santos-Lozano A, Saco-Ledo G, et al. Obesity, cardiovascular risk, and lifestyle: cross-sectional and prospective analyses in a nationwide Spanish cohort. *Eur J Prev Cardiol*. 2023; 30(14): 1493–1501, doi: 10.1093/eurjpc/zwad204, indexed in Pubmed: 37317985.
45. Surma S, Ciechanowski K. Aktywność fizyczna a ryzyko i postęp przewlekłej choroby nerek. In: Ciechanowski K. ed. *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym*. 1st edition. Vol. XXII. Medycyna Praktyczna, Kraków 2023: 145–162.
46. Banach M, Lewek J, Surma S, et al. The association between daily step count and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2023; 30(18): 1975–1985, doi: 10.1093/eurjpc/zwad229, indexed in Pubmed: 37555441.
47. Stens NA, Bakker EA, Mañas A, et al. Relationship of daily step counts to all-cause mortality and cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 82(15): 1483–1494, doi: 10.1016/j.jacc.2023.07.029, indexed in Pubmed: 37676198.
48. Moholdt T, Lavie CJ, Nauman J. Sustained physical activity, not weight loss, associated with improved survival in coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(10): 1094–1101, doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.011, indexed in Pubmed: 29519349.
49. Geidl W, Schlesinger S, Mino E, et al. Dose-response relationship between physical activity and mortality in adults with noncommunicable diseases: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2020; 17(1): 109, doi: 10.1186/s12966-020-01007-5, indexed in Pubmed: 32843054.
50. Feng H, Yang L, Liang YY, et al. Associations of timing of physical activity with all-cause and cause-specific mortality in a prospective cohort study. *Nat Commun*. 2023; 14(1): 930, doi: 10.1038/s41467-023-36546-5, indexed in Pubmed: 36805455.
51. Brooker P, Gomersall S, King N, et al. The efficacy of morning versus evening exercise for weight loss: a randomized controlled trial. *Obesity*. 2022; 31(1): 83–95, doi: 10.1002/oby.23605, indexed in Pubmed: 36502286.
52. Ma C, Avenell A, Bolland M, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017; 359: j4849, doi: 10.1136/bmj.j4849, indexed in Pubmed: 29138133.
53. Haase CL, Lopes S, Olsen AH, et al. Weight loss and risk reduction of obesity-related outcomes in 0.5 million people: evidence from a UK primary care database. *Int J Obes (Lond)*. 2021; 45(6): 1249–1258, doi: 10.1038/s41366-021-00788-4, indexed in Pubmed: 33658682.
54. Zou H, Yin P, Liu L, et al. Body-weight fluctuation was associated with increased risk for cardiovascular disease, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 728, doi: 10.3389/fendo.2019.00728, indexed in Pubmed: 31787929.
55. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Change in body size and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2017; 46(2): 526–546, doi: 10.1093/ije/dyw246, indexed in Pubmed: 27864401.
56. Cheng YJ, Chen ZG, Wu SH, et al. Body mass index trajectories during mid to late life and risks of mortality and cardiovascular outcomes: Results from four prospective cohorts. *EClinicalMedicine*.

- 2021; 33: 100790, doi: 10.1016/j.eclnm.2021.100790, indexed in Pubmed: 33778436.
57. Papamargaritis D, Roux Cle, Holst J, et al. New therapies for obesity. *Cardiovascular Res.* 2022; 119(18): 2825–2842, doi: 10.1093/cvr/cvac176.
58. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, et al. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *EClinicalMedicine.* 2023; 58: 101882, doi: 10.1016/j.eclnm.2023.101882, indexed in Pubmed: 36992862.
59. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med.* 2023; 389(24): 2221–2232, doi: 10.1056/NEJMoa2307563, indexed in Pubmed: 37952131.
60. Iannone A, Natale P, Palmer SC, et al. Clinical outcomes associated with drugs for obesity and overweight: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25(9): 2535–2544, doi: 10.1111/dom.15138, indexed in Pubmed: 37254688.
61. van Veldhuisen SL, Gorter TM, van Woerden G, et al. Bariatric surgery and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022; 43(20): 1955–1969, doi: 10.1093/eurheartj/ehac071, indexed in Pubmed: 35243488.
62. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, et al. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(14): 1345–1354, doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.022, indexed in Pubmed: 24530666.
63. Butt JH, Petrie MC, Jhund PS, et al. Anthropometric measures and adverse outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: revisiting the obesity paradox. *Eur Heart J.* 2023; 44(13): 1136–1153, doi: 10.1093/eurheartj/ehad083, indexed in Pubmed: 36944496.
64. Mogensen UM, Jhund P, Køber L, et al. Is there really an “obesity paradox” in heart failure? An analysis of PARADIGM-HF. *Circulation.* 2016; 134: A17986.
65. Fröhlich H, Bossmeyer A, Kazmi S, et al. Glycaemic control and insulin therapy are significant confounders of the obesity paradox in patients with heart failure and diabetes mellitus. *Clin Res Cardiol.* 2023, doi: 10.1007/s00392-023-02268-3, indexed in Pubmed: 37608126.
66. Quesada O, Lauzon M, Buttler R, et al. Body weight and physical fitness in women with ischaemic heart disease: does physical fitness contribute to our understanding of the obesity paradox in women? *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29(12): 1608–1614, doi: 10.1093/eurjpc/zwac046, indexed in Pubmed: 35244151.
67. McAuley PA, Artero EG, Sui X, et al. The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(5): 443–451, doi: 10.1016/j.mayocp.2012.01.013, indexed in Pubmed: 22503065.
68. Lavie CJ, Cahalin LP, Chase P, et al. Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(3): 251–258, doi: 10.1016/j.mayocp.2012.11.020, indexed in Pubmed: 23489451.
69. Zheng J, Hu Ye, Xu H, et al. Normal-weight visceral obesity promotes a higher 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes mellitus—a multicenter study in China. *Cardiovasc Diabetol.* 2023; 22(1): 137, doi: 10.1186/s12933-023-01876-7, indexed in Pubmed: 37308932.
70. Stenholm S, Mehta NK, Elo IT, et al. Obesity and muscle strength as long-term determinants of all-cause mortality — a 33-year follow-up of the Mini-Finland Health Examination Survey. *Int J Obes (Lond).* 2014; 38(8): 1126–1132, doi: 10.1038/ijo.2013.214, indexed in Pubmed: 24232499.
71. Charatcharoenwithaya P, Karaketklang K, Aekplakorn W. Muscle strength, but not body mass index, is associated with mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022; 13(5): 2393–2404, doi: 10.1002/jcsm.13001, indexed in Pubmed: 36017777.
72. Garcia-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Ramirez-Vélez R, et al. Muscular strength as a predictor of all-cause mortality in an apparently healthy population: a systematic review and meta-analysis of data from approximately 2 million men and women. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018; 99(10): 2100–2113.e5, doi: 10.1016/j.apmr.2018.01.008, indexed in Pubmed: 29425700.
73. Lee H, Chung HS, Kim YJ, et al. Association between body composition and the risk of mortality in the obese population in the United States. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1257902, doi: 10.3389/fendo.2023.1257902, indexed in Pubmed: 38089609.
74. Iliodromiti S, Celis-Morales CA, Lyall DM, et al. The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: a cohort study of 296 535 adults of white European descent. *Eur Heart J.* 2018; 39(17): 1514–1520, doi: 10.1093/eurheartj/ehy057, indexed in Pubmed: 29718151.

IX Konferencja czasopisma



FOLIACARDIOLOGICA

Warszawa, 20 kwietnia 2024 roku

Przewodnicząca Komitetów Naukowego i Organizacyjnego
prof. dr hab. n. med. Beata Woźakowska-Kapłon
Redaktor Naczelna czasopisma „Folia Cardiologica”

CZASOPISMU „FOLIA CARDIOLOGICA” PATRONUJĄ

SEKCJE I ASOCJACJE 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
ORAZ FARMAKOTERAPII SERCOWO-NACZYNIOWEJ

Bezpłatna rejestracja oraz szczegółowe informacje na stronie internetowej:

www.cardiologica.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



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

XIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego



SZCZEGÓŁY



Warszawa, 24–26 października 2024 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego
dr hab. n. med. Jacek Wolf

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego
prof. dr hab. n. med. Mieczysław Litwin

www.zjazd.ptnt.pl