



Polskie Towarzystwo
Nadciśnienia Tętniczego



Polskie Towarzystwo
Medycyny Rodzinnej



Seksja Farmakoterapii
Sercowo-Naczyniowej PTK

Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2022, tom 19, nr 1, strony 1–48



Hiperurykemia a ryzyko sercowo-naczyniowe

Hyperuricemia and cardiovascular risk

Marcin Barylski, Bogdan Batko, Krzysztof J. Filipiak i wsp.

Zaburzenia gospodarki sodowej

Disorders of sodium metabolism

Stanisław Surma, Andrzej Więcek, Marcin Adamczak

Zawał serca u chorych na cukrzycę

Myocardial infarction in diabetic patients

Anna Fojt, Robert Kowalik

Załamki P w stymulacji komory

P waves in ventricular pacing

Rafał Baranowski



VIA MEDICA

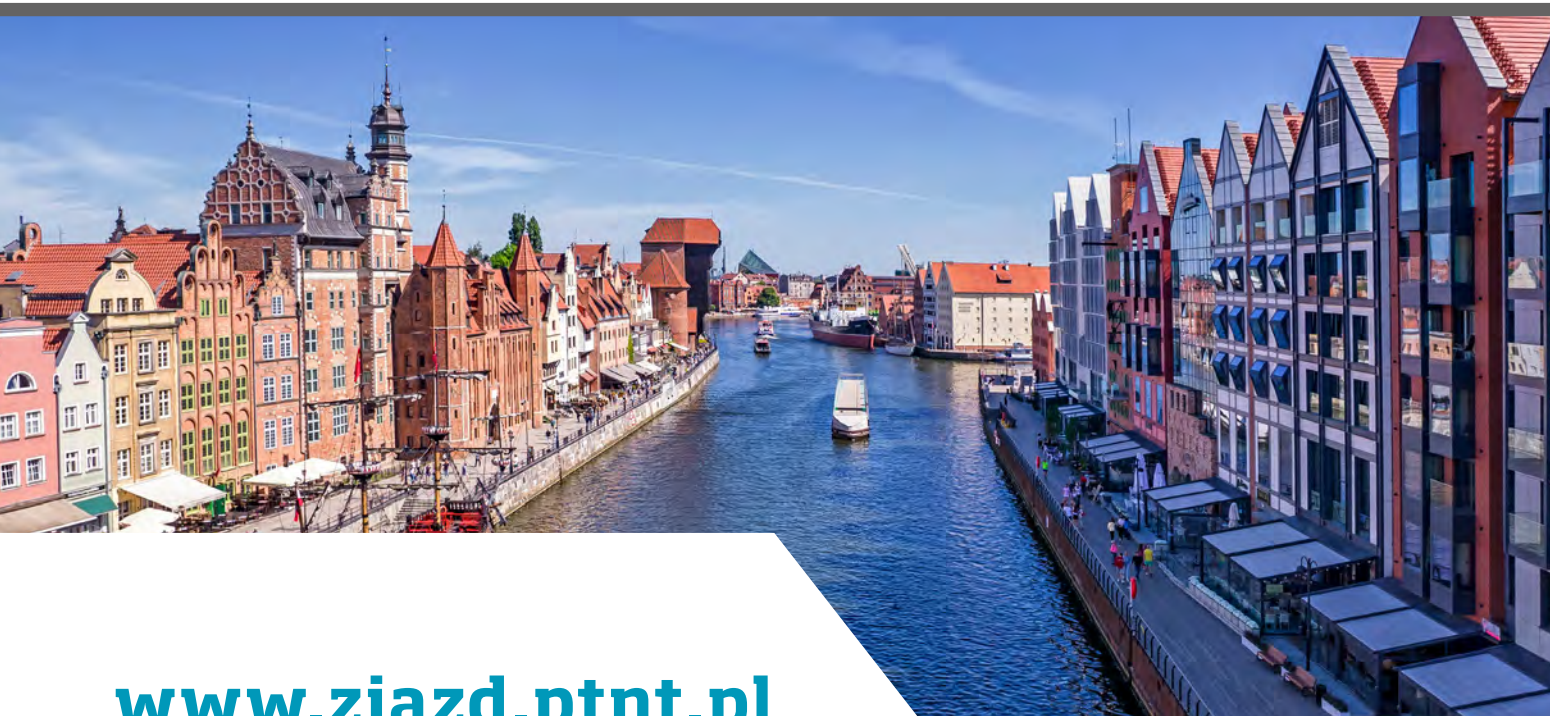


15403_18_Zjazd_PTNT_22

18. Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

Nadciśnienie tętnicze, otyłość, styl życia i zaburzenia nastroju – problemy pacjentów w dobie pandemii i powrót do skutecznej terapii

Gdańsk, 20-22 października 2022 roku



www.zjazd.ptnt.pl

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 2019 r. poz. 499).

ORGANIZATOR



22-0037.001.013



Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

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

Redaktor Naczelny

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

Zastępca Redaktora Naczelnego

Dr n. med. Anna Szyndler (Gdańsk)

Rada Naukowa

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

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

Dr hab. n. med. Marcin Barylski (Łódź)

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

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

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

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

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

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

Prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski (Warszawa)

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

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

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

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

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

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

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

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

Dr hab. n. med. Agnieszka Olszanecka, 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 (Zabrze)

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

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

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

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

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

Honorowi Doradcy Rady Naukowej

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

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

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)

NIETYDOLNOŚĆ 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 sp. z o.o. VM Group sp.k.

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

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

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

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

e-mail: prenumerata@viamedica.pl

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

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

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

Reklamy

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

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

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

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce.

Żaden fragment tego czasopisma, zarówno tekstu, jak i grafiki, nie może

być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione

jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub

elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie

w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie

elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrania,

skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody

wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autor-

skie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod

sankcją karną.

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

Informacje dla autorów

„Choroby Serca i Naczyń — czasopismo lekarzy praktyków” jest pismem

o charakterze edukacyjnym. Publikowane są w nim opinie uznanych

ekspertów z różnych dziedzin medycyny sercowo-naczyniowej,

w tym także artykuły zamówione przez Redakcję.

Informacje dla autorów dotyczące nadsyłania manuskryptów znajdują

się na stronie: www.chsin.viamedica.pl. W przypadku zainteresowania

współpracą lub pytań związanych z czasopismem prosimy o kontakt:

chsin@viamedica.pl

Adres Redakcji

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

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

e-mail: redakcja@viamedica.pl

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

Prenumerata

Cena za prenumeratę elektroniczną wynosi 90 zł dla odbiorców

indywidualnych oraz 180 zł instytucji — tel.: 58 320 94 53,



Repetitorium z Kardiologii i Hipertensjologii 2022

◆ WIOSENNE

VIRTUAL MEETING



5 marca 2022 roku

◆ LETNIE

Trójmiasto

4–5 czerwca 2022 roku

◆ JESIENNE

VIRTUAL MEETING



15 października 2022 roku

Więcej informacji i rejestracja na stronie internetowej:

www.kardio.viamedica.pl



21-0562.001.011

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

ORGANIZATOR



VIA MEDICA

Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2022, tom 19, nr 1

Spis treści

Zalecenia i stanowiska	Kardiologiczno-reumatologiczne stanowisko ekspertów dotyczące leczenia bezobjawowej hiperurykemii u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym Cardiology and rheumatology expert position on the treatment of asymptomatic hyperuricemia in patients at high cardiovascular risk Marcin Barylski, Bogdan Batko, Krzysztof J. Filipiak, Artur Mamcarz, Maria Rell-Bakalarska, Włodzimierz Samborski, Piotr Wiland	1
Nadciśnienie tętnicze	Zaburzenia gospodarki sodowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym Disorders of sodium metabolism in patients with arterial hypertension Stanisław Surma, Andrzej Więcek, Marcin Adamczak	19
Diabetokardiologia	Zawał serca u chorych na cukrzycę — nowości terapeutyczne Myocardial infarction in diabetic patient: what's new in therapy Anna Fojt, Robert Kowalik	39
EKG w praktyce	Załamki P w stymulacji komory — część 2 P waves in ventricular pacing: part 2 Rafał Baranowski	45



VII Konferencja

CARDIOLIPID

pod patronatem

Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej
Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

GDYNIA,

9-10 WRZEŚNIA 2022 ROKU

Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
dr hab. n. med. Iwona Gorczyca-Głowacka



www.cardiolipid.viamedica.pl

ORGANIZATOR



VIA MEDICA

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 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 944).



22-8137.001.011

Kardiologiczno-reumatologiczne stanowisko ekspertów dotyczące leczenia bezobjawowej hiperurykემii u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Cardiology and rheumatology expert position on the treatment of asymptomatic hyperuricemia in patients at high cardiovascular risk

Marcin Barylski¹ , Bogdan Batko² , Krzysztof J. Filipiak³ , Artur Mamcarz⁴ ,
Maria Rell-Bakalarska⁵, Włodzimierz Samborski⁶ , Piotr Wiland⁷ 

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Katedra i Klinika Reumatologii i Immunologii Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

³Instytut Nauk Klinicznych Uczelni Medycznej im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁴III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁵Interdyscyplinarna Akademia Medycyny Praktycznej w Warszawie

⁶Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁷Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Artykuł publikowany równoległe w: Rheumatology Forum 2022; 8(2), doi: 10.5603/RF.2022.0007

DEFINICJA I EPIDEMIOLOGIA HIPERURYKEMII

— GLOBALNE ZAGROŻENIE ZDROWOTNE

Kwas moczowy (UA, *uric acid*) to końcowy produkt metabolizmu puryn (endogennych i egzogennych). W przypadku większości zwierząt UA jest dalej rozkładany do allantoiny, mocznika lub amoniaku i wydalany z organizmu. Kluczowym dla tych przemian enzymem jest urykaza (oksydaza moczanowa). W przypadku człowieka, małe cząłokształtne oraz psów rasy dalmatyńczyk enzym ten nie występuje, ponieważ wskutek mutacji gen kodujący oksydazę moczanową utracił swoją funkcjonalność [1]. W warunkach fizjologicznych synteza i wydalanie UA są zrównoważone, a na jego stężenie we krwi wpływają ilość spożywanych z pokarmem zasad purynowych, biosynteza endogennych puryn i klirens kwasu moczowego w nerkach [2]. Gdy ta równowaga zostanie zakłócona, dochodzi do rozwoju hiperurykემii (HU, *hyperuricemia*). Definicji HU, jak do-

tań, nie określono jednoznacznie i znacznie się ona różni między publikacjami. Jednak w większości opracowań za hiperurykemię uważa się stężenie kwasu moczowego w surowicy (sUA, *serum uric acid*) wynoszące ponad 7 mg/dl (420 μ mol/l) u mężczyzn oraz więcej niż 6 mg/dl (360 μ mol/l) u kobiet.

Częstość występowania HU zależy od płci, wieku oraz rasy i osiąga maksimum u osób w wieku 80 lat lub starszych (do 10% wśród mężczyzn i 6% wśród kobiet) [3]. W przeciwieństwie do Stanów Zjednoczonych i krajów Europy Zachodniej w krajach rozwijających się częstość występowania HU nie przekracza 1% w populacji ogólnej. Wartości te mogą być jednak zaniżone ze względu na niewystarczające dane epidemiologiczne, na przykład bardzo wysoki odsetek pacjentów z HU (41%) w niewielkiej populacji tajwańskiej [4]. Dane epidemiologiczne jednoznacznie wskazują na stały wzrost częstości występowania HU i dny moczanowej w ostatnich dziesięcioleciach. Przyczynami są szybki rozwój ekonomiczny oraz zmiana stylu życia i nawyków żywieniowych [5, 6]. Ponadto stężenie sUA jest wyższe u osób obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (CV, *cardiovascular*), u kobiet po menopauzie (pozytywny wpływ estrogenów na wydalanie moczanów przez nerki), osób rasy czarnej, chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) [7].

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marcin Barylski, FESC
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej
— Centralny Szpital Weteranów
Plac Hallera 1, 90–647 Łódź
tel. +48 42 639 30 80, faks +48 42 639 30 80
e-mail: mbarylski3@wp.pl

W przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych badaniu NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) dotyczącym lat 2007–2016 wykazano, że wśród osób w wieku co najmniej 20 lat częstość występowania HU wynosi 20,2% wśród mężczyzn (22,8 mln) i 20% wśród kobiet (24,4 mln). Upraszczając, stężenie sUA jest podwyższone u 1 na 5 mężczyzn i 1 na 5 kobiet. Stężenie kwasu moczowego przekraczające 6 mg/dl dotyczyło 32,3% ogólnej populacji (75,8 mln) — 49,5% mężczyzn (55,8 mln) oraz 16,4% kobiet (20,0 mln) [8]. Ostatnio opublikowane dane pochodzące z irlandzkiego systemu opieki zdrowotnej wykazały, że od 2006 do 2014 roku częstość występowania HU wzrosła z 19,7% do 25,0% u mężczyzn oraz z 20,5% do 24,1% u kobiet ($p < 0,001$). Co więcej, częstość występowania HU zależnej od wieku zwiększała się we wszystkich grupach, a wielkości wzrostów były podobne w każdej kategorii wiekowej. Stężenie kwasu moczowego rosło również wraz z pogarszaniem się czynności nerek — od 12,2% u osób z szacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) wynoszącym ponad 90 ml/min, do 63,9% u chorych z eGFR poniżej 15 ml/min [9].

HIPERURYKEMIA I DNA MOCZANOWA — ZWIĄZEK PRZYCZYNOWO-SKUTKOWY

Dna moczanowa jest przewlekłą chorobą zapalną stawów spowodowaną odkładaniem się kryształów moczanu sodu (MSU, *monosodium urate*) w stawach i/lub wokół nich w przebiegu długotrwałej hiperurykემii [3]. W temperaturze 37°C i przy pH równym 7 krystalizacja MSU *in vitro* zachodzi przy stężeniu sUA większym lub równym 6,8 mg/dl, zaś w temperaturze 35°C — przy stężeniu sUA ponad 6,0 mg/dl. Proces ten może się również rozpocząć przy niższym stężeniu sUA w przypadku bardziej kwaśnego środowiska lub niższej temperatury panującej w strukturach słabo unaczynionych lub położonych obwodowo, takich jak: ścięgna, więzadła, małżowiny uszne, stawy stopy, staw kolanowy, barkowy, łokciowy, stawy palców rąk. Rozpuszczanie złogów moczanowych rozpoczyna się przy stężeniu sUA poniżej 5 mg/dl [10].

Liniovą zależność między stężeniem sUA a ryzykiem wystąpienia dny wykazano w wielu opublikowanych badaniach oraz dużych próbach rejestrowych. Szacuje się, że dna moczanowa występuje u 3–6% mężczyzn i 1–2% kobiet w krajach Europy Zachodniej [11]. Mimo że HU jest koniecznym warunkiem do odkładania się kryształów, to jedynie u części osób z HU rozwija się

dna moczanowa. Występuje ona jednak rzadko u osób z niskim stężeniem sUA [12, 13]. Można wyróżnić cztery etapy w rozwoju dny moczanowej: 1) HU bez objawów gromadzenia się kryształów MSU i objawów dny; 2) odkładanie się kryształów MSU bez objawów dny; 3) odkładanie się kryształów MSU z zaostrzeniami dny; 4) zaawansowaną dnę moczanową z występowaniem guzków dnawych, przewlekłe zapalenie stawów oraz nieodwracalne zmiany stawowe. W przypadku braku odpowiedniego leczenia zaawansowana dna moczanowa pojawia się średnio po 10 latach od pierwszego napadu. Napad dny moczanowej dotyczy z reguły zapalenia dystalnych stawów kończyn dolnych (np. pierwszego stawu śródstopno-palcikowego). W przypadku braku odpowiedniego leczenia napady pojawiają się częściej, obejmując coraz większą liczbę stawów.

Wysokie stężenia sUA są spowodowane głównie zaburzeniami wydalania (90%) lub nadprodukcją (10%) kwasu moczowego. Dlatego też celami leczenia są rozpuszczenie kryształów MSU i zapobieganie ich dalszemu formowaniu się. Od wielu lat podkreśla się również niezwykle istotny związek między HU, CKD i chorobami układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*).

NIEKORZYSTNY WPŁYW HIPERURYKEMII NA UKŁADY SERCOWO-NACZYNIOWY I NERKOWY — ASPEKTY PATOFIZJOLOGICZNE

Podwyższone stężenie sUA jest wynikiem diety bogatej w puryny/fruktozę (duże spożycie czerwonego mięsa, podrobów, owoców morza, słodzonych napojów, deserów z syropem glukozowo-fruktozowym, piwa), obecności określonych czynników genetycznych i środowiskowych, zaburzeń metabolicznych, jak również endogennej nadprodukcji lub, w większości przypadków, upośledzonego wydalania kwasu moczowego. Niezwykle istotne znaczenie mają również leki, które mogą wpływać na stężenie kwasu moczowego w surowicy (tab. 1).

Oksydaza ksantynowa (XO, *xanthine oxidase*), enzym odgrywający kluczową rolę w metabolizmie puryn, katalizujący przekształcenie hipoksantyny w ksantynę oraz ksantyny w kwas moczowy, wykorzystuje tlen cząsteczkowy jako biorcę elektronów i w ten sposób produkuje anion nadtlenkowy oraz inne aktywne formy tlenu jako produkty uboczne, mogące powodować upośledzenie funkcji śródbłonna (np. zmniejszenie śródbłonkowej produkcji tlenu azotu [NO, *nitric oxide*]), co może się

Tabela 1. Wpływ wybranych leków na stężenie kwasu moczowego w surowicy (sUA, serum uric acid)

Lek	Wpływ na stężenie sUA
Kwas acetylosalicylowy	↑ (małe dawki), ↓ (duże dawki)
Klopidogrel	↔
Tikagrelor	↑
Beta-adrenolityki (niezależnie od kardioselektywności)	↑
Diuretyki tiazydowe, tiazydopodobne, pętlowe	↑
Antagoniści wapnia	↔
Antagoniści aldosteronu	↔
Alfa-adrenolityki	↔
Inhibitory ACE/sartany	↔ lub ↓
Fibraty	↓
Atorwastatyna	↓
Rosuwastatyna	↓
Inhibitory SGLT2 (flozyny)	↓

ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — enzym konwertazy angiotensyny; SGLT2 (*sodium-glucose cotransporter 2*) — kotransporter sodowo-glukozowy typu 2

przyczyniać do rozwoju nadciśnienia tętniczego i powikłań narządowych.

Stres oksydacyjny spowodowany zwiększoną aktywnością XO ma bardzo negatywny wpływ na śródbłonek naczyniowy, także w tętnicach wieńcowych [14, 15]. Zwiększone stężenie sUA upośledza metabolizm tlenowy, stymuluje układ renina–angiotensyna–aldosteron i hamuje wydzielanie śródbłonkowego NO. Przyczynia się do rozwoju powikłań mikronaczyniowych w tętniczkach doprowadzających, skurczu naczyń nerkowych i utrwalonego sodoworaźliwego nadciśnienia tętniczego [16, 17]. Długotrwały skurcz naczyń nerkowych może powodować utrwalenie zwiększonej sztywności naczyniowej i rozwój pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Niezależnie od nadciśnienia tętniczego zwiększone stężenie UA, oddziałując na komórki śródbłonna, stymuluje proliferację komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych (VSMC, *vascular smooth-muscle cell*), powodując rozwój mikroangiopatii nerkowej, mikroalbuminurii i dysfunkcji nerek [18–23]. Wyniki badań przedklinicznych sugerują również, że dysfunkcja śródbłonna, reakcja zapalna i stres oksydacyjny w komórkach tłuszczowych pełnią kluczową rolę w powstawaniu otyłości i zespołu metabolicznego [24]. Patofizjologiczne aspekty HU oraz jej wpływ na CVD i choroby układu nerkowego przedstawiono na rycinie 1.

HIPERURYKEMIA A RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE I NERKOWE

Hiperurykemię uznaje się za niezależny czynnik ryzyka rozwoju wielu zaburzeń mikro- i makronaczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego [25], zespołu metabolicznego [26, 27], przewlekłego zespołu wieńcowego (CCS, *chronic coronary syndrome*) [28], cukrzycy [29], choroby naczyniowo-mózgowej [30, 31], CKD [32] czy innych CVD [33, 34]. Z kolei obecność wszystkich tych chorób zwiększa częstość występowania HU [35].

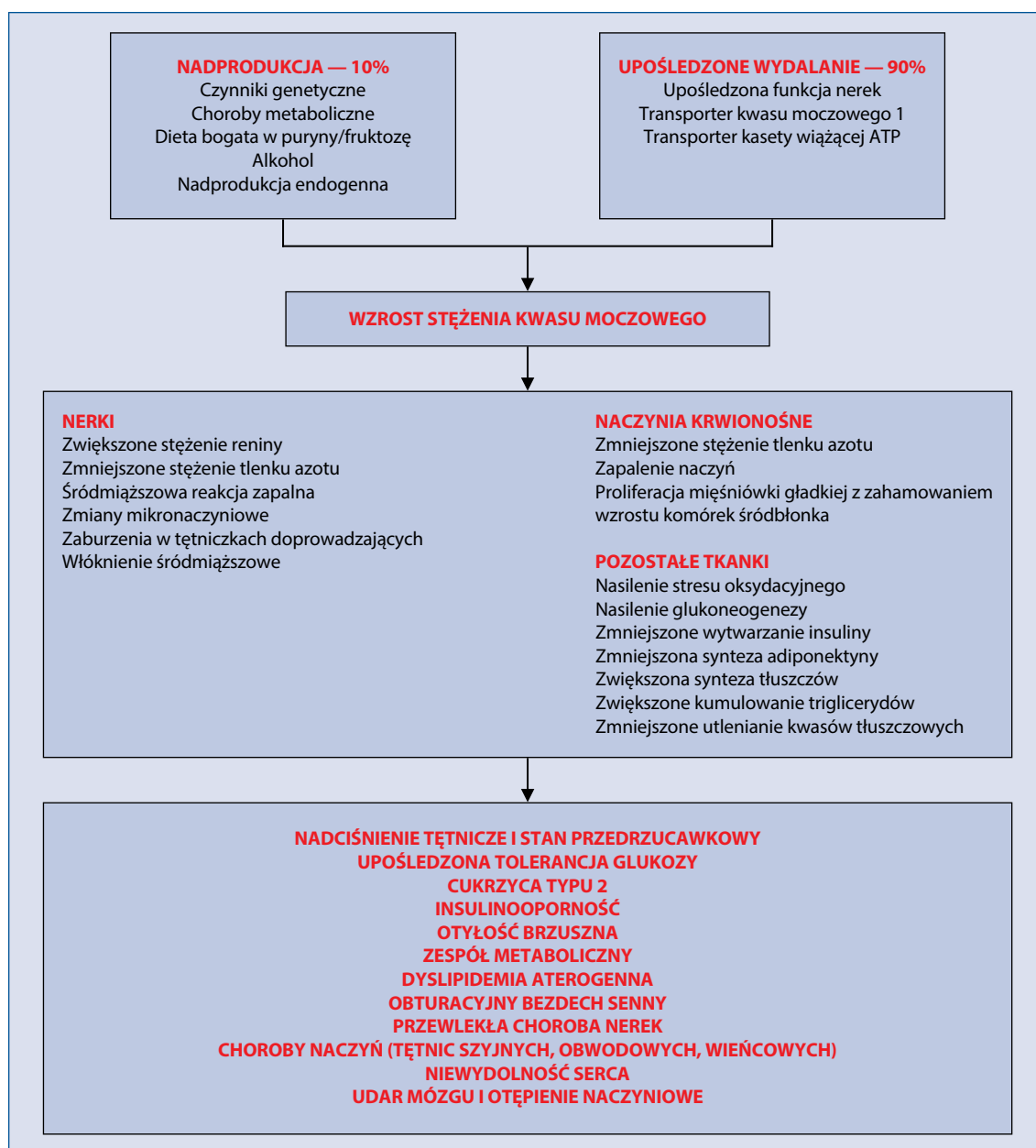
Pacjenci z HU lub dną moczanową wymagają systematycznych badań przesiewowych w kierunku chorób potencjalnie związanych z wysokim stężeniem sUA. Liczne dowody potwierdzają, że występowanie HU pogarsza rokowanie w CVD, cukrzycy, dyslipidemii oraz CKD, co tylko podkreśla rolę zwiększonego stężenia sUA jako nowego czynnika ryzyka CV [36–40]. Dlatego też odpowiednie monitorowanie i ewentualne leczenie HU powinny być integralnymi elementami strategii postępowania w wymienionych stanach (tab. 2) [35, 41–43].

Hiperurykemia a ryzyko nadciśnienia tętniczego

Wiele dowodów wskazuje na to, że związek między wzrostem względnego ryzyka (RR, *relative risk*) występowania nadciśnienia tętniczego i wysokim stężeniem sUA pozostaje niezależny od tradycyjnych czynników ryzyka [44–52]. W dużej metaanalizie obejmującej 18 badań klinicznych potwierdzono wzrost częstości występowania nowo rozpoznanego nadciśnienia tętniczego o 13% na każdy 1% wzrostu stężenia sUA [46]. Z kolei w badaniu PAMELA (*Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni*) wzrost stężenia sUA o 1 mg/dl wiązał się z istotnym wzrostem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego na podstawie pomiarów domowych lub ambulatoryjnych (iloraz szans [OR, *odds ratio*]: 1,34; 95-proc. przedział ufności [95% *confidence interval* {CI}]: 1,06–1,7; $p = 0,015$; OR 1,29; 95% CI: 1,05–1,57; $p = 0,014$, odpowiednio) [47].

Hiperurykemia a ryzyko zawału serca i udaru mózgu

W badaniu *Rotterdam Study* obejmującym 4385 osób, wśród pacjentów bez przebytego zawału serca (MI, *myocardial infarction*) lub udaru mózgu, wysokie stężenia sUA wiązały się z odległym ryzykiem MI i udaru; współczynniki ryzyka skorygowane względem wieku i płci (95% CI) dla najwyższego i najniższego kwintyla stężenia sUA wynosiły: 1,68 (1,24–2,27) dla CVD, 1,87 (1,12–3,13) dla MI, 1,57 (1,11–2,22) dla udarów, 1,77 (1,10–2,83) dla udaru niedokrwiennego i 1,68 (0,68–4,15) w przypadku udaru



Rycina 1. Patofizjologiczne aspekty hiperurykemii oraz jej wpływ na choroby układów sercowo-naczyniowego i nerkowego; ATP (*adenosine triphosphate*) — trifosforan adenozyzny

krwotocznego [53]. W innym badaniu zasugerowano niezależny związek HU (zdefiniowany jako sUA > 6,0 mg/dl u kobiet i > 7,0 mg/dl u mężczyzn) z odległym poważnym niepożądanym zdarzeniem sercowo-naczyniowym (MACE, *major adverse cardiovascular event*), w tym zgonem z przyczyn CV, MI i udarem mózgu, u chorych z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej. Pacjenci z HU charakteryzowali się 1,6-krotnie zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn CV ($p = 0,005$) i 1,5-krotnie zwiększonym ryzykiem MI ($p = 0,032$) [54]. W dużym szwedzkim rejestrze obejmującym 417 734 pacjentów poddanych regularnym

badaniom kontrolnym zasugerowano, że umiarkowane stężenia sUA wiązały się ze zwiększoną częstością występowania MI, udarów mózgu i zastoinowej niewydolności serca (HF, *heart failure*) u osób w średnim wieku bez wcześniejszej CVD [55]. Ostatecznie sUA było dodatkowo skorelowane z obecnością, liczbą, rozległością oraz lokalizacją zawałów lakunarnych (LI, *lacunar infarcts*) w zwojach podstawy mózgu, substancji głębokiej (DWM, *deep white matter*) i moście, morfologicznie charakteryzujących się miażdżycą oraz stwardnieniem naczyń. Co ciekawe, występowanie LI zwiększało się już od stężenia sUA wynoszącego 5,7 mg/dl. Jak sugerują autorzy,

Tabela 2. Stany związane z hiperurykemią wymagające częstszego monitorowania chorych oraz adekwatnej interwencji terapeutycznej

Nadciśnienie tętnicze
Nadwaga, otyłość
Dyslipidemia
Zespół metaboliczny
Cukrzyca typu 2
Choroba miażdżycowa
Przewlekła choroba nerek
Nadczynność/niedoczynność tarczycy
Nadużywanie alkoholu (szczególnie piwa)
Dieta bogata w puryny
Łuszczyca
Stosowanie leków podwyższających stężenie kwasu moczowego
Płeć męska
Kobiety po menopauzie
Zaawansowany wiek
Predyspozycja genetyczna
Choroby nowotworowe

obecność HU może znacznie zwiększać ryzyko udaru i stanowić niezależny czynnik ryzyka jego wystąpienia [56]. W metaanalizie Kim i wsp. [57] również wykazano związek HU ze znacznie wyższym ryzykiem obu udarów mózgu (RR 1,41) oraz śmiertelności (RR 1,36) [57]. Zhong i wsp. [58] także potwierdzili, że podwyższone stężenie sUA było istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet (odpowiednio: RR 1,10 oraz RR 1,11 na 1 mg/dl wzrostu stężenia sUA). Co interesujące, w najnowszym badaniu CIRCS (*Circulatory Risk in Communities Study*) podwyższone stężenie sUA stanowiło niezależny predyktor udaru mózgu, ale tylko u kobiet [59].

Hiperurykemia a ryzyko migotania przedsionków

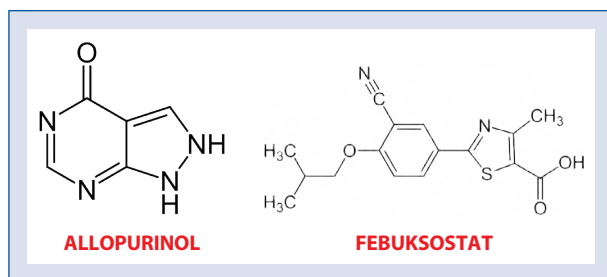
W dużym prospektywnym badaniu kohortowym (n = 123 238), przeprowadzonym w latach 2006–2012, wzrost stężenia sUA związany był ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków (skorygowany współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*]: 1,91; 95% CI: 1,32–2,76; p = 0,001). Zależność ta była jeszcze większa u osób, którzy miały również wysokie stężenie białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (hs-CRP, *high-sensitivity C-reactive protein*) (skorygowany HR 2,63; 95% CI: 1,63–4,23) [60]. Hong i wsp. [61] również potwierdzili związek między stężeniem sUA a ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków (p = 0,001).

Hiperurykemia a ryzyko przewlekłej choroby nerek

Pierwsze obserwacje dotyczące możliwej przyczynowej roli sUA w CKD potwierdzono w dużych badaniach klinicznych, w tym w NHANES oraz GCKD (*German Chronic Kidney Disease*) [62, 63]. Wyniki metaanalizy obejmującej 18 badań prospektywnych (n = 431 000) potwierdziły, że HU poprzedza pojawienie się CKD oraz obniżenie GFR [64]. Co więcej, HU pełni kluczową rolę w rozwoju i progresji CKD. Pozostaje też niezależnym czynnikiem progresji CKD, nawet po korekcji względem wszelkich klasycznych chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze, białkomocz i dyslipidemia. Związek ten potwierdzono u pacjentów z nefropatią IgA, nefropatią cukrzycową, po przeszczepieniach narządów oraz w autosomalnie dominującej wielotorbielowatości nerek [65–68]. Warto zwrócić uwagę na to, że u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i prawidłową funkcją nerek zaobserwowano związek między sUA i prawdopodobieństwem obniżenia eGFR. Efekt ten był widoczny, począwszy od stężenia sUA 5,5 mg/dl u mężczyzn i 5,0 mg/dl u kobiet [69].

HIPERURYKEMIA A ŚMIERTELNOŚĆ CAŁKOWITA I SERCOWO-NACZYNIOWA — CZY MOŻNA WYZNACZYĆ GRANICZNĄ WARTOŚĆ STĘŻENIA KWASU MOCZOWEGO?

W badaniu NHANES wykazano zwiększone ryzyko śmiertelności całkowitej i CV u pacjentów z podwyższonym stężeniem sUA. Związek ten pozostawał znamienny po skorygowaniu względem różnych czynników, w tym demograficznych czy chorób współistniejących [70]. Analiza danych ze wspomnianego wcześniej badania PAMELA sugeruje wartość graniczną stężenia sUA wynoszącą **5,4 mg/dl**, zapewniającą najlepszy stosunek czułości do specyficzności w prognozowaniu ryzyka śmiertelności CV, oraz **4,9 mg/dl** dla śmiertelności całkowitej [47]. Na podstawie danych z PreCIS (*Preventive Cardiology Information System*) wykazano, że każdy wzrost stężenia sUA o 1 mg/dl odpowiada 39-procentowemu wzrostowi ryzyka zgonu. Po korekcji danych względem większości podstawowych czynników (m.in. wieku, płci, palenia tytoniu, spożycia alkoholu, masy ciała, wskaźnika masy ciała [BMI, *body mass index*], obwodu talii, ciśnienia tętniczego, obciążenia CVD, wartości eGFR, stężeń poszczególnych frakcji cholesterolu, stężenia glukozy) stężenie sUA niezmiennie pozostało istotnym czynnikiem ryzyka zgonu (HR 1,26; 95% CI: 1,15–1,38; p < 0,001) [71]. W prospektywnym badaniu HPFS (*Health Professionals Follow-Up Study*), w grupie



Rycina 2. Wzory strukturalne allopurinu i febeksostatu

51 297 mężczyzn, wyższe ryzyko śmiertelności ogólnej wiązało się z występowaniem dny moczanowej. Co ciekawe, wśród mężczyzn bez wcześniejszej choroby wieńcowej zwiększone ryzyko śmiertelności wiązało się przede wszystkim ze wzrostem ryzyka zgonu z przyczyn CV. Ponadto u mężczyzn z rozpoznaną dną moczanową stwierdzono wyższe ryzyko MŚ niezakończonych zgonem (RR 1,59; 95% CI: 1,04–2,41) [72].

Powołana we Włoskim Towarzystwie Nadciśnienia Tętniczego (SIIA, *Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa*) Grupa Robocza ds. stężenia sUA i ryzyka układu sercowo-naczyniowego zaprojektowała badanie URRAH (*Uric acid Right for heArt Health*), obejmujące grupę 22 714 osób, poświęcone stężeniu UA, powyżej którego istotnie wzrasta ryzyko zgonu. Punkty odcięcia prognostyczne dla śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny wynosiły **nie mniej niż 4,7 mg/dl**, a dla śmiertelności sercowo-naczyniowej **nie mniej niż 5,6 mg/dl**. Biorąc pod uwagę płeć pacjentów, próg stężenia sUA dla śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny wynosił **nie mniej niż 5,4 mg/dl** u mężczyzn i **nie mniej niż 4,7 mg/dl** u kobiet [73, 74]. Wyniki z badania URRAH są w dużej mierze spójne z wynikami innych obserwacji, w których wykazano istotny wzrost RR poważnych zdarzeń CV przy stężeniu sUA w zakresie od 4,5 do 5,5 mg/dl [75–78].

Badacze URRAH zidentyfikowali również wartości odcięcia stężenia sUA w prognosyce zachorowalności i umieralności na HF; stężenie sUA przekraczające 5,34 mg/dl (czułość 52,32%; swoistość 63,96%; $p < 0,0001$) było jednowymiarową prognostyczną wartością odcięcia dla zachorowalności na HF, natomiast stężenie sUA wynoszące ponad 4,89 mg/dl (czułość 68,29%; swoistość 49,11%; $p < 0,0001$) było prognostyczną wartością odcięcia dla śmiertelności z powodu HF [79]. Ponadto Huang i wsp. [80] przeanalizowali 10 badań z udziałem 12 854 chorych na ostrą HF i stwierdzili (po skorygowaniu o potencjalne zmienne), że pacjentów z najwyższymi

stężeniami sUA cechowało zwiększone ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (RR 1,43; 95% CI: 1,31–1,56) oraz łącznego punktu końcowego (zgon lub ponowna hospitalizacja z powodu HF: RR 1,68; 95% CI: 1,33–2,13). W związku z powyższym każdy wzrost stężenia sUA o 1 mg/dl zwiększa ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz zgonu lub ponownej hospitalizacji z powodu HF odpowiednio o 11% i 12% [80].

ALLOPURINOL — SZCZEGÓLNE MIEJSCE WŚRÓD LEKÓW OBNIŻAJĄCYCH STĘŻENIE KWASU MOCZOWEGO, ZWŁASZCZA W KONTEKŚCIE RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Lekiem pierwszego rzutu w prawie wszystkich wtucznych są inhibitory oksydazy ksantynowej (XOI, *xanthine oxidase inhibitor*), a **allopurinol** zaleca się jako **lek pierwszego rzutu** w terapii obniżającej stężenie kwasu moczowego (ULT, *urate-lowering therapy*). Częścią terapii — ze względu na fakt, że choroby współistniejące zwiększają częstość występowania HU — powinno być również skuteczne leczenie tych chorób. Spośród preparatów XOI obecnie w Polsce, oprócz allopurinu, dostępny jest również febeksostat (ryc. 2). Oba leki należą do tej samej grupy terapeutycznej, ale różnią się chociażby doświadczeniem klinicznym w ich stosowaniu w praktyce (allopurinol zsyntetyzowany w 1956 r., febeksostat zsyntetyzowany w 1998 r.).

Różnica między oboma lekami dotyczy również ich wpływu na układ CV. Od samego początku wprowadzenia na rynek międzynarodowy formułowano zastrzeżenia dotyczące febeksostatu, które odnosiły się do bezpieczeństwa CV. W 2017 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wydała specjalne ostrzeżenie, cytując wyniki badań wskazujące na zwiększone ryzyko zdarzeń CV w przypadku stosowaniu febeksostatu w stosunku do stosowania allopurinu [81]. Producenta zobowiązano do prowadzenia dalszych obserwacji i badań nad bezpieczeństwem leku pod tym względem, chociaż obowiązek kompletowania takich danych ciążył na nim już od 2009 roku, kiedy lek po raz pierwszy zarejestrowano do stosowania w różnych krajach. Już pierwsze wyniki badań klinicznych wskazywały na wyższe ryzyko zdarzeń CV u pacjentów leczonych febeksostatem niż u leczonych allopurinolem (skumulowane zdarzenia o typie zgonów CV, MŚ i udarów mózgu). W zleconym przez FDA dodatkowym badaniu nie stwierdzono wyższego ryzyka takich zdarzeń w grupie leczonej febeksostatem, ale dodatkowe analizy ujawniły nieco

wyższe ryzyko zgonów CV i śmiertelności całkowitej w grupie przydzielonej do przyjmowania febuksostatu niż w leczonej allopurinolem [81].

Z jednej strony należy wskazać, że w najnowszych metaanalizach porównawczych allopurinolu i febuksostatu nie potwierdzono tych danych [82–84]. Z drugiej jednak nadal są raportowane wyniki pojedynczych metaanaliz wskazujących na marginalne zwiększenie ryzyka zdarzeń CV w przypadku stosowania febuksostatu, czego nie obserwuje się, podając allopurinol. W jednej z tego typu metaanaliz raportowano blisko 10-procentowe zwiększenie takiego ryzyka dla febuksostatu, które, chociaż nieistotne statystycznie, kontrastowało z wyraźnym 39-procentowym obniżeniem takiego ryzyka w przypadku stosowania allopurinolu [85].

Trudno zatem się dziwić ekspertom kardiologicznym, którzy w najnowszych, publikowanych w 2021 roku, zaleceniach wyraźnie wspominają o przewadze allopurinolu nad febuksostatem. Przykładowo, w aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących rozpoznawania i leczenia ostrej i przewlekłej HF podkreślono, że wzrost stężenia sUA u chorych na HF o każdy 1 mg/dl wiąże się ze wzrostem śmiertelności całkowitej o 4%, a ryzyka hospitalizacji z powodu HF — o 28% [86]. Po raz pierwszy również tak wyraźnie podkreślono przy tym rolę allopurinolu, wskazując, że zarówno on, jak i febuksostat obniżają stężenie sUA, ale tylko allopurinol zmniejsza ryzyko zgonów całkowitych i CV, na co dowody można znaleźć w prospektywnym, wielośrodkowym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z udziałem 6190 pacjentów, w którym mediana czasu obserwacji wynosiła 32 miesiące [87]. Allopurinol — a nie febuksostat — jest więc lekiem pierwszego rzutu w HU u pacjentów ze współistniejącą HF. Warto również zaznaczyć, że **allopurinol znajduje się na liście leków podstawowych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wśród najbezpieczniejszych i najskuteczniejszych leków potrzebnych w systemie opieki zdrowotnej** [88]. Porównanie wskazań oraz cech farmakologicznych obu leków przedstawiono w tabeli 3.

LECZENIE HIPOURYKEMICZNE ALLOPURINOLEM A WPŁYW NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Niezwykle korzystny wpływ allopurinolu na układ CV, udowodniony w wielu próbach klinicznych, wynika prawdopodobnie nie tylko z jego silnego potencjału ob-

nizania stężenia sUA, ale również z istotnego działania antyoksydacyjnego dzięki zdolności hamowania wytwarzania reaktywnych form tlenu [89, 90]. Coraz więcej dowodów wskazuje na kluczową rolę hamowania oksydazy ksantynowej w różnych postaciach niedokrwienych i innych typach uszkodzeń tkanek i naczyń, procesach zapalnych czy przewlekłej HF [91].

W badaniu kohortowym, w którym analizowano dane od 7135 pacjentów w wieku co najmniej 60 lat, wykazano, że częstość zdarzeń CV wynosiła 74,0 (95 CI: 61,9–66,1)/1000 osobolat w grupie przyjmującej 100 mg allopurinolu, 69,7 (95% CI: 49,6–89,8) w grupie przyjmującej 200 mg allopurinolu i 47,6 (95% CI: 38,4–56,9) w grupie przyjmującej nie mniej niż 300 mg allopurinolu [92]. Co więcej, przyjmowanie allopurinolu w dużych dawkach (≥ 300 mg/d.) wiązało się z obniżonym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (skorygowany HR 0,65; 95% CI: 0,42–0,99) [93, 94].

Korzystny wpływ leczenia allopurinolem na zmniejszenie śmiertelności potwierdzono w badaniu przeprowadzonym w populacji chorych z HU (stężenie sUA $> 7,0$ mg/dl [$> 416 \mu\text{mol/l}$]). Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 40 lat i porównano całkowite ryzyko zgonu między leczonymi allopurinolem ($n = 2483$) i osobami, które go nie stosowały ($n = 7441$). Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię tym lekiem, byli wyjściowo bardziej obciążeni czynnikami prognostycznymi dla śmiertelności, charakteryzowali się wyższym BMI i większą częstością występowania chorób współistniejących. Po uwzględnieniu wyjściowego stężenia sUA wykazano, że leczenie allopurinolem wiązało się z niższym o 22% ryzykiem śmiertelności całkowitej (HR 0,78; 95% CI: 0,67–0,91) [95].

W innym badaniu analizie poddano pacjentów w wieku co najmniej 40 lat, u których rozpoznano HU (stężenie sUA $> 6,0$ mg/dl [$> 357 \mu\text{mol/l}$] u kobiet i $> 7,0$ mg/dl [$> 416 \mu\text{mol/l}$] u mężczyzn). Spośród 5927 leczonych allopurinolem i 5927 osób, które go nie stosowały, w czasie obserwacji (śr. 2,9 roku) zmarło odpowiednio 654 i 718 osób. Leczenie allopurinolem wiązało się zatem z niższym o 11% ryzykiem śmiertelności całkowitej (HR 0,89; 95% CI: 0,80–0,99) [96]. Wyniki tych badań pośrednio wskazują, że leczenie allopurinolem może zapewnić poprawę przeżycia pacjentów z HU.

Istotną rolę trwającego 6 tygodni leczenia allopurinolem (600 mg/d.) w porównaniu ze stosowaniem placebo wykazano w niewielkim randomizowanym badaniu kontrolnym z udziałem 65 pacjentów w wieku 18–85 lat,

Tabela 3. Porównanie wskazań oraz cech farmakologicznych allopurinolu i febuksostatu		
Parametr	Allopurinol	Febuksostat
Wskazania do stosowania	<p>Leczenie wszystkich postaci HU, których nie można kontrolować dietą, w tym HU wtórnej różnego pochodzenia i powikłań klinicznych stanów przebiegających z HU, zwłaszcza jawnego dnego moczanowego, nefropatii moczanowej (np. w trakcie leczenia nowotworów) oraz w celu rozpuszczenia złogów i zapobiegania powstawaniu kamieni moczanowych</p> <p>Leczenie nawracającej kamicy nerkowej z kamieniami nerkowymi o mieszanym składzie wapniowo-szczawianowym, z towarzyszącą HU, gdy leczenie płynami, dietą i innymi sposobami okazało się nieskuteczne</p> <p>Choroby nowotworowe i zespoły mieloproliferacyjne z szybkim obrotem komórkowym, w których zwiększone stężenie moczanów występuje samoistnie lub jest wywołane leczeniem cytotoksycznym</p> <p>Zaburzenia czynności niektórych enzymów prowadzące do nadprodukcji moczanów, np.: fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (np. zespół Lescha-Nyhana), glukozo-6-fosfatazy (np. choroba spichrzeniowa glikogenu), syntetazy fosforybozylpirofosforanowej, amidotransferazy fosforybozylpirofosforanowej, fosforybozylotransferazy adeninowej</p>	<p>Leczenie przewlekłej HU w przebiegu chorób, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i/lub zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie)</p>
Mechanizm działania farmakologicznego	Inhibitor oksydazy ksantynowej	Inhibitor oksydazy ksantynowej
Doświadczenie z lekiem estymowane liczbą prac naukowych indeksowanych nazwą leku w bazie Medline (stan na 25.03.2022)	10 959	1141
Bezpieczeństwo kardiologiczne wg ChPL obowiązującej w Polsce	<p>Bez istotnych uwag; u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca, leczonych np. lekami moczopędnymi lub inhibitorami ACE, zgodnie z ChPL: istnieją doniesienia o wzroście ryzyka reakcji nadwrażliwości w przypadkach, gdy allopurinol podawano równocześnie z inhibitorami ACE, szczególnie w przypadku zaburzeń czynności nerek. Jednoczesne podawanie allopurinolu i kaptoprilu może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji skórnych, zwłaszcza w przypadku przewlekłej niewydolności nerek</p> <p>Podawanie allopurinolu łącznie z lekami moczopędnymi, szczególnie tiazydowymi, zwiększa ryzyko reakcji nadwrażliwości, szczególnie w przypadku zaburzonej czynności nerek. Dlatego należy zachować ostrożność, stosując ten lek w tej grupie pacjentów</p>	<p>Zgodnie z ChPL: specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „(...) nie zaleca się leczenia febuksostatem u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zastoinową niewydolnością krążenia; liczbowa większą częstość zdarzeń CV obejmujących zgon w wyniku zaburzeń CV, zawałów serca nieprowadzących do zgonu, udarów mózgu nieprowadzących do zgonu obserwowano w grupie leczonej febuksostatem w porównaniu z grupą leczoną allopurinolem w badaniach APEX i FACT, ale nie w badaniu CONFIRMS (...). W długotrwałych badaniach rozszerzonych częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń CV wynosiła 1,2 zdarzenia/100 pacjentolat dla febuksostatu i 2-krotnie mniej dla allopurinolu (...)**</p>

*Źródło: http://leki.urpl.gov.pl/files/30_Adenuric_80.pdf; HU (*hyperuricemia*) — hiperurykemia; ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; CV (*cardiovascular*) — sercowo-naczyniowe

z udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową, dodatnim wynikiem testu wysiłkowego i stabilną dławicą piersiową od co najmniej 2 miesięcy. W badaniu tym allopurinol w porównaniu z placebo zwiększył medianę czasu do obniżenia odcinka ST do 298 s (zakres międzykwarty-

lowy [IQR, *interquartile range*]: 211–408) w porównaniu z 249 s (IQR: 200–375; $p = 0,0002$) [97]. Podobnie wyniki innego, niewielkiego, randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania kontrolowanego placebo ($n = 65$) u pacjentów z chorobą wieńcową

i przerostem lewej komory (LV, *left ventricle*) wykazały istotne zmniejszenie masy LV i objętości skurczowej LV u pacjentów otrzymujących 600 mg allopurinolu w porównaniu z placebo (odpowiednio: $-5,2 \pm 5,8$ g vs. $-1,3 \pm 4,48$ g; $p = 0,007$ oraz $-2,81 \pm 7,8$ ml vs. $+1,3 \pm 7,22$ ml; $p = 0,047$) [98]. Higgins i wsp. [99] w systematycznym przeglądzie i metaanalizie 40 badań potwierdzili, że XOII poprawiają funkcję śródbłonna i zmniejszają stężenie markerów stresu oksydacyjnego. Opisano także zależny od dawki związek allopurinolu z funkcją śródbłonna, ilustrując wpływ naczyniowego stresu oksydacyjnego [100].

W wielu badaniach oceniano wpływ XOII na ciśnienie tętnicze. Według danych *UK Clinical Practice Research DataLink* stosowanie allopurinolu jest niezależnie związane z obniżeniem zarówno skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*), jak i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) ciśnienia tętniczego [101].

Leczenie allopurinolem (2×200 mg/d. przez 6 tyg.) w porównaniu z podawaniem placebo powodowało średnią zmianę wartości SBP ($-6,9$ mm Hg; 95% CI: od $-4,5$ do $-9,3$ mm Hg vs. $-2,0$ mm Hg; 95% CI: od $0,3$ do $-4,3$ mm Hg; $p = 0,009$) i DBP ($-5,1$ mm Hg; 95% CI: od $-2,5$ do $-7,8$ mmHg vs. $-2,4$ mm Hg; 95% CI: od $0,2$ do $-4,1$ mm Hg; $p = 0,05$) [102].

Kolejnych dowodów korzystnego wpływu allopurinolu na obniżenie ciśnienia tętniczego dostarczyła publikacja Agarwala i wsp. [103]. W przeprowadzonej metaanalizie obejmującej 10 badań klinicznych (738 uczestników), wśród chorych stosujących allopurinol w porównaniu z grupą kontrolną (niestosującą tego leku), SBP obniżyło się o $3,3$ mm Hg (95% CI: $1,4$ – $-5,3$ mm Hg; $p = 0,001$), a DBP o $1,3$ mm Hg (95% CI: $0,1$ – $-2,5$ mm Hg; $p = 0,03$) [103]. Potwierdza to, że stosowanie allopurinolu jest związane z małym, ale znaczącym obniżeniem ciśnienia tętniczego. Efekt ten to potencjał do wykorzystania w optymalizacji terapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z HU. Podobnych wniosków dostarczyła także metaanaliza zespołu z Chin, w której wykazano, że allopurinol obniża SBP i DBP u pacjentów z HU [104].

Nie wiadomo, czy stężenie sUA stanowi przyczynowy czynnik podwyższenia ciśnienia tętniczego i upośledzonej podatności naczyń. Należy jednak wspomnieć o badaniu, w którym u leczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym allopurinol zwiększył podatność aorty niezależnie od zastosowanych leków przeciwnadciśnieniowych [105]. Ta obserwacja jest zgodna z faktem, że hamowanie oksydazy ksantynowej za pomocą allopuri-

nolu w jednym z badań znacząco zmniejszało odbicie fali tętniczej oceniane na podstawie wskaźnika wzmocnienia (wykładnika sztywności tętnic) u osób po przebytym udarze mózgu [106].

W opublikowanym na łamach czasopisma „Hypertension” w 2016 roku badaniu przyjmowanie allopurinolu u osób w wieku 65 lat i starszych w maksymalnie 10-letnim okresie obserwacji, wiązało się z obniżeniem ciśnienia tętniczego i znacznie niższym ryzykiem udaru mózgu (HR 0,50; 95% CI: 0,32–0,80) oraz poważnych zdarzeń sercowych (HR 0,61; 95% CI: 0,43–0,87). Leczenie dużymi dawkami, tj. nie mniejszymi niż 300 mg/dobę, wiązało się z niższym ryzykiem udaru (HR 0,58; 95% CI: 0,36–0,94) i poważnych zdarzeń sercowych (HR 0,65; 95% CI: 0,46–0,93) [107]. Dane z przytoczonych badań wskazują na potencjalną istotną rolę allopurinolu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bezobjawową HU, szczególnie u chorych z grupy wysokiego ryzyka CV.

W kilku badaniach sprawdzano również hipotezę ewentualnego korzystnego wpływu hamowania oksydazy ksantynowej na przebieg HF. Thanassoulis i wsp. [108] w dużym obserwacyjnym badaniu przeprowadzonym u pacjentów z HF i dną moczanową ($n = 25\,090$) wykazali, że ponad 30-dniowa terapia allopurinolem wiązała się ze zmniejszeniem liczby ponownych hospitalizacji spowodowanych HF lub zgonów (skorygowane RR 0,69; 95% CI: 0,60–0,79; $p < 0,001$) oraz zmniejszeniem śmiertelności całkowitej (skorygowane RR 0,74; 95% CI: 0,61–0,90; $p < 0,001$). Z kolei w badaniu OPT-CHF (*Oxy-purinol Therapy for Congestive Heart Failure*) nie zaobserwowano poprawy klinicznej w niewyselekcjonowanej grupie pacjentów ($n = 405$) z umiarkowaną do ciężkiej HF (III/IV klasa wg *New York Heart Association* [NYHA]) z powodu dysfunkcji skurczowej [109]. Również wyniki badania EXACT-HF ($n = 253$), obejmujące pacjentów z objawową HF, frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) nie większą niż 40% otrzymujących allopurinol (600 mg/d.) przez 24 tygodnie, nie wykazały poprawy w zakresie LVEF i żadnej znaczącej różnicy między pacjentami stosującymi allopurinol i placebo (pogorszenie: 45% vs. 46%; niezmiennione: 42% vs. 34%; poprawa: 13% vs. 19%; $p = 0,68$) [110]. Niemniej interesująca jest analiza *post-hoc* badania OPT-CHF, w której sugerowano, że obniżenie stężenia sUA w wyniku stosowania oksypurinolu korelowało z korzystną odpowiedzią kliniczną oraz że stężenie sUA może służyć jako biomarker do celowanego zahamowania oksydazy ksantynowej w zastoinowej HF [111–114].

Warto również w tym miejscu podkreślić korzystny wpływ terapii XO1 na funkcję nerek [115]. W przeprowadzonej w 2015 roku kompleksowej metaanalizie 19 randomizowanych badań dowiedziono statystycznie istotnej poprawy w zakresie eGFR i stężenia kreatyniny w surowicy w trakcie leczenia hipourykemicznego, wskazując szczególnie na strategię opartą na allopurinolu [116]. Gicoechea i wsp. [117] udokumentowali wolniejszy postęp CKD i zmniejszenie częstości występowania białkomoczu wśród osób losowo przydzielonych do grupy przyjmującej XO1 w porównaniu z otrzymującymi placebo. W innej metaanalizie potwierdzono, że terapia obniżająca stężenie sUA zmniejsza ryzyko wystąpienia niewydolności nerek i schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) odpowiednio o 55% (RR 0,45; 95% CI: 0,31 ± 0,64) i 41% (RR 0,59; 95% CI: 0,37 ± 0,96) w porównaniu ze standardowym leczeniem lub przyjmowaniem placebo [118]. W metaanalizie 12 badań przeprowadzonej przez Sampsona i wsp. [119] (n = 1187) wykazano poprawę czynności nerek ocenianą na podstawie zmniejszenia stężenia kreatyniny w surowicy i zwiększenia eGFR w czasie stosowania leczenia hipourykemicznego w ciągu roku w bardzo różnych grupach pacjentów. W innym populacyjnym badaniu kohortowym (n = 111 992), w którym badano związek między HU a chorobą nerek, u pacjentów stosujących terapię hipourykemiczną ze stężeniem sUA poniżej 6 mg/dl wykazano 37-procentową redukcję ryzyka zdarzeń zdefiniowanych jako spadek GFR o co najmniej 30% lub ESRD [120].

PIRAMIDA POSTĘPOWANIA HIPOURYKEMICZNEGO — STRATEGIA POSTĘPOWANIA W BEZOBJAWOWEJ HIPERURYKEMII (RYC. 3)

Poziom pierwszy — ocena stężenia kwasu moczowego w surowicy i rozważenie jego docelowego stężenia zależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego

W systematycznym przeglądzie 24 wytycznych krajowych lub międzynarodowych opublikowanych w latach 2003–2013, w 14 dokumentach skomentowano opcję farmakologicznej ULT w odniesieniu do bezobjawowej HU. W większości z nich zalecono niestosowanie leczenia, jednak w trzech dokumentach postulowano terapię farmakologiczną u pacjentów z chorobami współistniejącymi lub cechujących się bardzo wysokimi stężeniami sUA (wartości graniczne wahały się od 8,0 mg/dl do 13,0 mg/dl). W 19 dokumentach podano również docelowe stężenia w długoterminowej kontroli stężenia sUA; w większości zalecano wartość **poniżej 6,0 mg/dl** (< 357 $\mu\text{mol/l}$), z wyjątkiem wytycznych południowo-

afrykańskich, w których zalecono wartość mniejszą niż 5,0 mg/dl (< 297,5 $\mu\text{mol/l}$) [121]. W aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 roku oraz międzynarodowym konsensusie ekspertów z 2021 roku podkreśla się konieczność uwzględnienia ryzyka CV w długotrwałej kontroli stężenia sUA i u osób obciążonych wysokim ryzykiem CV zaleca się docelowe stężenie sUA **poniżej 5,0 mg/dl** [122, 123].

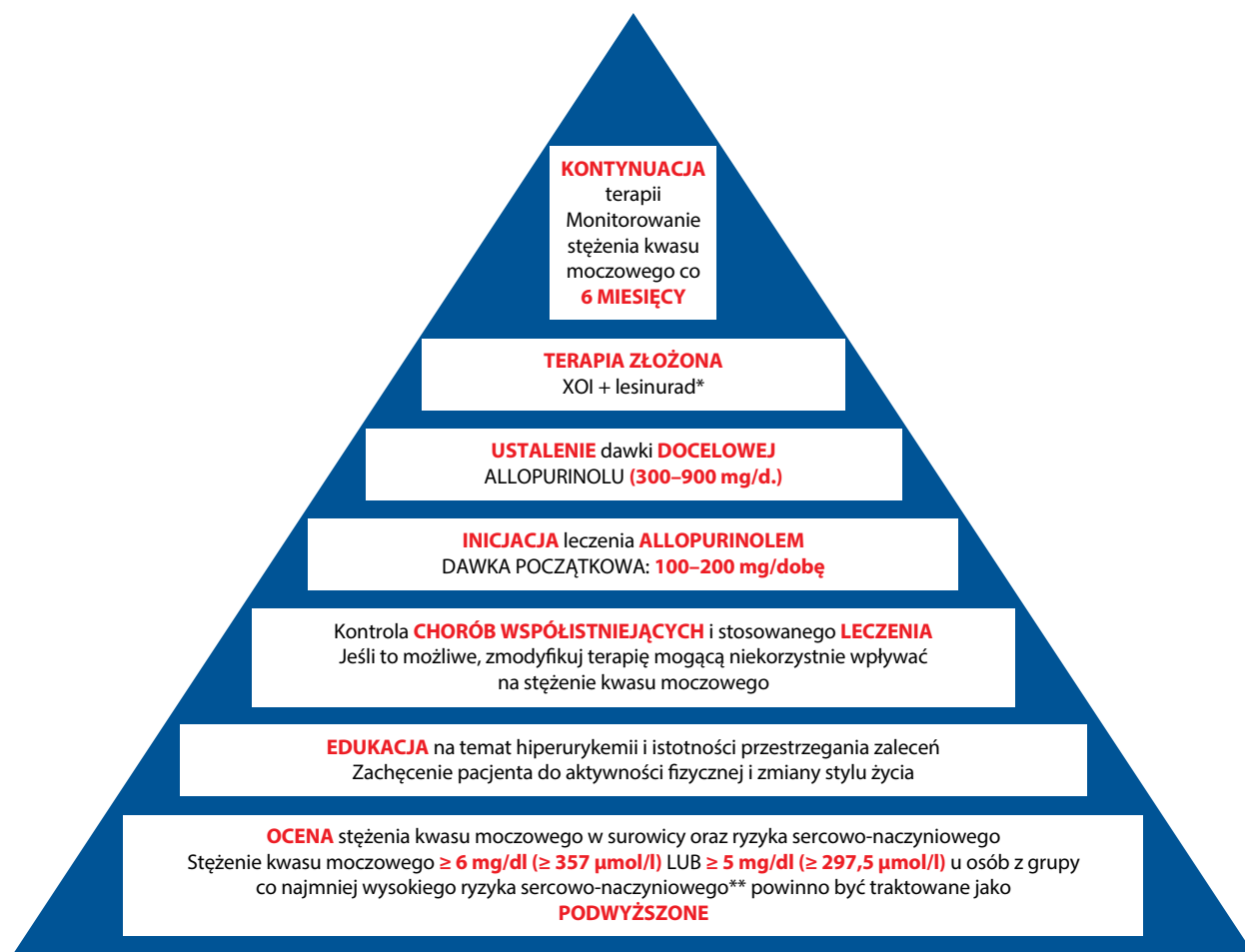
Podobne rekomendacje wynikają również z innych wytycznych, tj. Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR, *American College of Rheumatology*) z 2012 roku oraz Europejskiej Ligi do Walki z Reumatyzmem (EULAR, *European League Against Rheumatism*) z 2016 roku, w których zaleca się terapię obniżającą stężenie sUA u osób z dną moczaniową i ustala wartość docelową sUA **poniżej 6,0 mg/dl** u wszystkich pacjentów w trakcie terapii, a w przypadku cięższej postaci (w celu ułatwienia szybszego rozpuszczania kryształów, zwłaszcza gdy występują guzki dnawe, przewlekła artropatia lub częste napady dny) **poniżej 5,0 mg/dl** [124, 125].

Warto w tym miejscu podkreślić, że w wytycznych EULAR z 2016 roku zwraca się uwagę na szkodliwe działanie UA na układ CV, stwierdzając w szczególności, że:

- w kilku badaniach potwierdzono, że **dna moczaniowa** jest czynnikiem ryzyka **śmiertelności, zwłaszcza z przyczyn CV i czynnikiem ryzyka niewydolności nerek**;
- opóźnienie inicjacji leczenia zmniejszającego stężenie sUA aż do drugiego lub trzeciego ataku **może być szkodliwe dla układu CV i nerek**;
- podstawą zalecenia rozpoczęcia leczenia zmniejszającego stężenie sUA wcześniej są głównie opinie ekspertów, ale również badania sugerujące **CV i nerkowe korzyści ze stosowania leku z grupy XO1** [125].

Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne (BSR, *British Society for Rheumatology*) wskazuje na niższą docelową wartość sUA, wynoszącą **poniżej 5,0 mg/dl**, u chorych z ciężką dną moczaniową w celu ułatwienia szybszego rozpuszczania kryształów [126]. Analizując zatem dotychczasowe dane z badań klinicznych należy rozważyć docelowe stężenie sUA **poniżej 5,0 mg/dl** u pacjentów obciążonych co najmniej **wysokim ryzykiem CV** (ryc. 3). Powyższa kategoria obejmuje następujące sytuacje kliniczne:

- wynik według karty *Systematic COronaryRisk Evaluation* (SCORE) 5% lub więcej;
- udokumentowana CVD: ostry zespół wieńcowy (MI lub niestabilna dławica piersiowa), przewlekły



Rycina 3. Piramida postępowania hipourykemicznego; *nieodostępny w Polsce; ***Systematic COronaryRisk Evaluation (SCORE)* $\geq 5\%$; udokumentowana choroba układu sercowo-naczyniowego; cukrzyca z powikłaniami narządowymi (proteinuria, retinopatia, neuropatia); cukrzyca z co najmniej 3 dodatkowymi czynnikami ryzyka (wiek, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość); cukrzyca trwająca ≥ 10 lat bez powikłań narządowych, ale z dodatkowym czynnikiem ryzyka; cukrzyca typu 1 o wczesnym początku i długim czasie trwania (> 20 lat); przewlekła choroba nerek z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerula filtration rate*) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; hipercholesterolemia rodzinna; stężenie cholesterolu całkowitego $> 310 \text{ mg/dl}$; stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*) $> 190 \text{ mg/dl}$; ciśnienie tętnicze $\geq 180/110 \text{ mm Hg}$; ≥ 2 czynniki ryzyka z następujących: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia XOI (*xanthine oxidase inhibitor*) — inhibitor oksydazy ksantynowej

- zespół wieńcowy, stan po rewaskularyzacji tętnic, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny, choroba tętnic obwodowych, obecność istotnych blaszek miażdżycowych stwierdzona w koronarografii lub tomografii komputerowej (wielonaczyniowa choroba wieńcowa ze zwężeniem $> 50\%$ w dwóch głównych nasierdziowych tętnicach wieńcowych) lub w badaniu ultrasonograficznym (USG) tętnic szyjnych;
- cukrzyca z powikłaniami narządowymi (proteinuria, retinopatia, neuropatia);
 - cukrzyca ze współistniejącymi co najmniej 3 dodatkowymi czynnikami ryzyka (wiek, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość);
 - cukrzyca trwająca 10 lat lub dłużej bez powikłań narządowych, ale z dodatkowym czynnikiem ryzyka;
 - cukrzyca typu 1 o wczesnym początku i długim czasie trwania (> 20 lat);
 - CKD z eGFR poniżej $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$;
 - hipercholesterolemia rodzinna;
 - stężenie cholesterolu całkowitego ponad 310 mg/dl ;
 - stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*) ponad 190 mg/dl ;
 - ciśnienie tętnicze większe lub równe $180/110 \text{ mm Hg}$;
 - co najmniej 2 czynniki ryzyka spośród następujących: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia [127].

Tabela 4. Czynniki dietetyczne wpływające na występowanie hiperurykემii (opracowano na podstawie [128–131])

Czynnik	Ryzyko hiperurykემii
Alkohol (szczególnie piwo)	Zwiększone
Pokarmy mięsne	Zwiększone
Owoce morza	Zwiększone
Jarzyny bogate w puryny	Bez wpływu
Niskotłuszczowe produkty mleczne	Zmniejszone
Bogatotłuszczowe produkty mleczne	Bez wpływu
Kawa	Zmniejszone
Herbata	Bez wpływu
Witamina C	Zmniejszone
Słodzone napoje	Zwiększone
Napoje z dużą zawartością fruktozy	Zwiększone
Soki owocowe	Zwiększone

Tak niskie docelowe stężenie sUA, identyczne jak dla pacjenta z ciężką postacią dny moczanowej, powoduje nie tylko rozpuszczenie istniejących kryształów moczanu sodu i zapobieganie ich dalszemu tworzeniu się, ale również skuteczniejszą prewencję CV.

Poziom drugi — zwiększanie świadomości pacjenta odnośnie do hiperurykემii oraz zachęcenie do zmiany stylu życia

Niezwykle ważnym krokiem służącym skuteczności terapii HU jest zwiększanie świadomości pacjenta na temat szkodliwości HU, roli odpowiedniej diety, zmniejszenia masy ciała i regularnej aktywności fizycznej. Do elementów, które mogą mieć negatywny wpływ na stężenie sUA, należą: dieta niskosodowa, duże spożycie czerwonego mięsa i owoców morza, alkohol (szczególnie piwo), fruktoza i napoje słodzone. Składniki diety, które powodują obniżenie stężenia sUA, to kawa, produkty mleczne, kwas askorbinowy i wiśnie (tab. 4) [128–131].

Poziom trzeci — kontrola chorób współistniejących, stosowanego leczenia i ewentualna modyfikacja farmakoterapii

Należy przyjąć odpowiednią strategię postępowania u pacjentów z HU, szczególnie w zakresie intensywnej kontroli współistniejących czynników ryzyka i stosowania leków pośrednio wpływających na stężenie sUA (tab. 1). Trzeba stosować leki o neutralnym lub korzystnym wpływie na wartość sUA. Jeśli to możliwe, chory nie powinien przyjmować kwasu acetylosalicylowego ani diuretyków pętlowych i tiazydowych. W terapii nadciśnienia tętni-

czego należy preferować inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), sartany i antagonistów wapnia, w leczeniu dyslipidemii atorwastatynę, rosuwastatynę i fenofibrat. Postępowaniem z wyboru powinno być również intensywne leczenie chorób, które niekorzystnie wpływają na stężenie sUA, na przykład nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zespołu metabolicznego, CKD i CVD [27, 32–35].

Poziom czwarty — inicjacja leczenia allopurinolem

Allopurinol jest zalecanym lekiem pierwszego rzutu w terapii HU. Rekomendowana dawka początkowa to 100–200 mg/dobę. Należy jednak podkreślić, że w większości przypadków dawka ta jest niewystarczająca i należy ją stopniowo zwiększać co 2–4 tygodnie, aż do osiągnięcia docelowego stężenia sUA (zwykle dawka 300–600 mg/d.) [125]. Potwierdzeniem tej tezy jest tak zwana definiowana dawka dobową (DDD, *daily defined dose*) według WHO, stanowiąca zakładaną średnią dobową dawkę podtrzymującą w głównym wskazaniu u osób dorosłych dla danego leku, która w przypadku allopurinolu wynosi 400 mg [132].

Poziom piąty — ustalenie docelowej dawki terapeutycznej

Zaleca się następujące schematy dawkowania: 100–200 mg/dobę w lekkiej, 300–600 mg/dobę w umiarkowanej, 700–900 mg/dobę w ciężkiej HU. Allopurinol wymaga dostosowania dawki zależnie od funkcji nerek. Allopurinol i jego metabolity są wydalane przez nerki, dlatego też zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do retencji substancji czynnej i (lub) jej metabolitów, a w konsekwencji do przedłużenia ich okresów półtrwania w osoczu. U pacjentów z CKD w przypadku eGFR ponad 20 ml/min lek należy dawkować standardowo, natomiast przy eGFR 10–20 ml/min powinno się stosować dawkę 100–200 mg/dobę. Dopiero w 5. stadium CKD i w przypadku eGFR poniżej 10 ml/min allopurinol należy dawkować w ilości 100 mg/dobę lub podawać dawkę 100 mg w odstępach dłuższych niż jedna doba. Warto zwrócić uwagę, że allopurinol i jego metabolity są usuwane z organizmu podczas dializy nerkowej. Jeśli pacjent wymaga dializy 2 lub 3 razy w tygodniu, to należy rozważyć następujący, alternatywny schemat dawkowania: podawanie 300–400 mg tuż po każdej dializie, bez podawania kolejnych dawek do czasu następnego zabiegu [133].

W przypadku nietolerancji allopurinolu lub nieskuteczności terapii należy rozważyć zastosowanie innego

XOI — febuksostatu. Trzeba jednak pamiętać, że powinno się go stosować z dużą ostrożnością u osób obciążonych wysokim ryzykiem CV oraz że jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobą wieńcową lub zastoinową HF [134].

Poziom szósty — terapia złożona (XOI + lesinurad)

W przypadku braku możliwości osiągnięcia celu terapeutycznego, jakim jest pożądana wartość sUA, należy rozważyć terapię złożoną XOI z lesinuradem. Lesinurad jest doustnym wybiórczym inhibitorem nerkowego transportera moczanowo-anionowego 1 (URAT-1, *urate anion transporter 1*) oraz transportera anionów organicznych 4 (OAT4, *organic anion transporter 4*), który powoduje zwiększone wydalanie UA w nerkach, obniżając stężenie sUA poprzez hamowanie jego reabsorpcji. Zalecaną dawką jest 200 mg/dobę w połączeniu z XOI u pacjentów, którzy nie osiągnęli celów terapeutycznych [135]. Na rynkach światowych dostępne są komercyjne preparaty typu *combo*, w których połączono lepiej przebadany XOI (allopurinol) z lesinuradem. Obecnie lesinurad nie jest jednak dostępny w Polsce, a ponadto (podobnie jak febuksostat) zarejestrowany jest tylko do stosowania u dorosłych pacjentów, u których już wystąpiło odkładanie się złogów moczanowych.

Poziom siódmy — kontynuacja terapii i monitorowanie stężenia kwasu moczowego

Po trwałym osiągnięciu celu terapeutycznego dotychczasowa dawka lecznicza powinna zostać utrzymana, z jednoczesnym okresowym monitorowaniem stężenia sUA co 6 miesięcy. Takie postępowanie należy prowadzić bezterminowo.

PODSUMOWANIE

Zdaniem autorów niniejszego dokumentu **lekarze rodzinni, a także inni profesjonaliści medyczni (interniści, kardiolodzy, hipertensjologowie, diabetolodzy, reumatolodzy) ponoszą szczególną odpowiedzialność za pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z HU i, mając taką możliwość, powinni wdrożyć odpowiednie postępowanie.** Wszyscy pacjenci z HU powinni być skutecznie informowani o czynnikach wpływających na stężenie sUA, chorobach współistniejących i czynnikach ryzyka CV. Powinni zostać pouczeni o niezbędnych modyfikacjach stylu życia i diety, regularnym umiarkowanie nasilonym wysiłku fizycznym oraz, jeśli to konieczne, o pożądanym zmniejszeniu masy ciała. Lekarze powinni dążyć u tych

pacjentów do uzyskania i utrzymania przez całe życie stężenia sUA poniżej 6 mg/dl, a u osób obciążonych wysokim ryzykiem CV — mniej niż 5 mg/dl. Allopurinol zaleca się jako ULT pierwszego rzutu. Należy rozważyć rozpoczęcie terapii allopurinolem od dawki 100–200 mg/dobę, a następnie zwiększać ją stopniowo do 300–900 mg/dobę, aby osiągnąć cel terapeutyczny. Po osiągnięciu celu terapeutycznego sUA dawkę XOI należy utrzymać, monitorując stężenie sUA co 6 miesięcy. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem CV febuksostat należy stosować z dużą ostrożnością, natomiast u osób z chorobą wieńcową lub zastoinową HF jest on przeciwwskazany.

KONFLIKT INTERESÓW

Współautorzy dokumentu deklarują potencjalne konflikty interesów w zakresie otrzymywania wynagrodzeń za wykłady, konsultacje, udział w komitetach doradczych czy korzystanie z grantów naukowych następujących firm: MB — Adamed, Aurovitas Pharma, Bausch Health, Bayer, Biofarm, Bioton, Boehringer Ingelheim, Egis, Gedeon Richter, Krka, Merck, MSD, Pfizer, Polfarmex, Ranbaxy, Recordati, Sandoz, Sanofi, Servier, USP Zdrowie, Viatris, Zentiva; BB — nie zgłasza konfliktu interesów; KJF — Adamed, AlfaSigma, Amgen, AstraZeneca, Bausch Health, Bayer, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Merck, Mundipharma, Mylan, Novartis, PRO.MED.CS, Sandoz, Servier, Viatris, Zentiva; AM — Adamed, Angelini Pharma, AstraZeneca, Aurovitas Pharma, Bayer, Berlin-Chemie/Menarini, Biofarm, Bioton, Boehringer Ingelheim, Celon Pharma, Egis, Eli Lilly, Gedeon Richter, GlaxoSmithKline, Krka, Merck, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, Polfarmex, Polpharma, PRO.MED.CS, Recordati, Sandoz, Sanofi, Servier, USP Zdrowie, Viatris, Zentiva; MRB — AbbVie, Accord, Adamed, Amgen, Angelini Pharma, Apotex, Bausch Health, Boehringer Ingelheim, BMS, Egis, Eli Lilly, Gedeon Richter, Krka, Medac, Medagro, Merck, MSD, Novartis, Nycomed, Pfizer, Pharmaselect, Pierre Fabre, Polpharma, Roche, Sandoz, Servier, Stada, Sun-Farm, Takeda, Teva, UCB, Unipharm, Viatris, Zentiva; WS — nie zgłasza konfliktu interesów; PW — nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Kratzer JT, Lanasa MA, Murphy MN, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(10): 3763–3768, doi: 10.1073/pnas.1320393111, indexed in Pubmed: 24550457.
2. Samborski W, Brzosko M. Dna moczanowa i inne choroby wywołane przez kryształy. In: Brzosko M, Fliciński J, Prajs K. ed. *Reumatologia praktyczna*. Wolters Kluwer Polska, Warszawa 2011.

3. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: an old disease in new perspective — a review. *J Adv Res.* 2017; 8(5): 495–511, doi: [10.1016/j.jare.2017.04.008](https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.008), indexed in Pubmed: [28748116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28748116/).
4. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med.* 2017; 15(1): 123, doi: [10.1186/s12916-017-0890-9](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0890-9), indexed in Pubmed: [28669352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28669352/).
5. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health.* 2004; 4: 9, doi: [10.1186/1471-2458-4-9](https://doi.org/10.1186/1471-2458-4-9), indexed in Pubmed: [15043756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15043756/).
6. Qiu L, Cheng Xq, Wu J, et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. *BMC Public Health.* 2013; 13: 664, doi: [10.1186/1471-2458-13-664](https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-664), indexed in Pubmed: [23866159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23866159/).
7. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(10): 3136–3141, doi: [10.1002/art.30520](https://doi.org/10.1002/art.30520), indexed in Pubmed: [21800283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21800283/).
8. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(6): 991–999, doi: [10.1002/art.40807](https://doi.org/10.1002/art.40807), indexed in Pubmed: [30618180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30618180/).
9. Kumar AU, Browne LD, Li X, et al. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006–2014: a cohort study. *PLoS One.* 2018; 13(5): e0198197, doi: [10.1371/journal.pone.0198197](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198197), indexed in Pubmed: [29852506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29852506/).
10. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum.* 2002; 47(4): 356–360, doi: [10.1002/art.10511](https://doi.org/10.1002/art.10511), indexed in Pubmed: [12209479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12209479/).
11. Kuo CF, Grainger MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11(11): 649–662, doi: [10.1038/nrrheum.2015.91](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91), indexed in Pubmed: [26150127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150127/).
12. Hall AP, Barry PE, Dawber TR, et al. Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. *Am J Med.* 1967; 42(1): 27–37, doi: [10.1016/0002-9343\(67\)90004-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(67)90004-6), indexed in Pubmed: [6016478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6016478/).
13. Schlesinger N, Norquist JM, Watson DJ. Serum urate during acute gout. *J Rheumatol.* 2009; 36(6): 1287–1289, doi: [10.3899/jrheum.080938](https://doi.org/10.3899/jrheum.080938), indexed in Pubmed: [19369457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19369457/).
14. Prasad M, Matteson EL, Herrmann J, et al. Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women. *Hypertension.* 2017; 69(2): 236–242, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08436](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08436), indexed in Pubmed: [27993955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993955/).
15. Farquharson CAJ, Butler R, Hill A, et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation.* 2002; 106(2): 221–226, doi: [10.1161/01.cir.0000022140.61460.1d](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000022140.61460.1d), indexed in Pubmed: [12105162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12105162/).
16. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension.* 2002; 40(3): 355–360, doi: [10.1161/01.hyp.0000028589.66335.aa](https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000028589.66335.aa), indexed in Pubmed: [12215479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12215479/).
17. Lin C, Zhang Pu, Xue Y, et al. Link of renal microcirculatory dysfunction to increased coronary microcirculatory resistance in hypertensive patients. *Cardiol J.* 2017; 24(6): 623–632, doi: [10.5603/CJ.a2017.0074](https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0074), indexed in Pubmed: [28653312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28653312/).
18. Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(12): 3553–3562, doi: [10.1681/ASN.2005050572](https://doi.org/10.1681/ASN.2005050572), indexed in Pubmed: [16251237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16251237/).
19. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2008; 26(2): 269–275, doi: [10.1097/HJH.0b013e3282f240bf](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f240bf), indexed in Pubmed: [18192841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18192841/).
20. Kang DH, Han L, Ouyang X, et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol.* 2005; 25(5): 425–433, doi: [10.1159/000087713](https://doi.org/10.1159/000087713), indexed in Pubmed: [16113518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16113518/).
21. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int.* 2004; 66(1): 281–287, doi: [10.1111/j.1523-1755.2004.00729.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00729.x), indexed in Pubmed: [15200435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15200435/).
22. Lee JE, Kim YG, Choi YH, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension.* 2006; 47(5): 962–967, doi: [10.1161/01.HYP.0000210550.97398.c2](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000210550.97398.c2), indexed in Pubmed: [16520402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16520402/).
23. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res.* 2001; 24(6): 691–697, doi: [10.1291/hypres.24.691](https://doi.org/10.1291/hypres.24.691), indexed in Pubmed: [11768729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11768729/).
24. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004; 114(12): 1752–1761, doi: [10.1172/JCI21625](https://doi.org/10.1172/JCI21625), indexed in Pubmed: [15599400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15599400/).
25. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med.* 1966; 275(9): 457–464, doi: [10.1056/NEJM196609012750902](https://doi.org/10.1056/NEJM196609012750902), indexed in Pubmed: [5917940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5917940/).
26. Ford ES, Li C, Cook S, et al. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation.* 2007; 115(19): 2526–2532, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.106.657627](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.106.657627), indexed in Pubmed: [17470699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17470699/).
27. Puig JG, Martínez MA, Mora M, et al. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20(2): 187–191, doi: [10.1097/BOR.0b013e3282f4b1ed](https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282f4b1ed), indexed in Pubmed: [18349749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18349749/).
28. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2001; 87(12): 1411–1414, doi: [10.1016/s0002-9149\(01\)01566-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01566-1), indexed in Pubmed: [11397367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11397367/).
29. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJJ, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31(2): 361–362, doi: [10.2337/dc07-1276](https://doi.org/10.2337/dc07-1276), indexed in Pubmed: [17977935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17977935/).
30. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology.* 2007; 69(14): 1418–1423, doi: [10.1212/01.wnl.0000277468.10236.f1](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277468.10236.f1), indexed in Pubmed: [17909154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17909154/).
31. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 1998; 29(3): 635–639, doi: [10.1161/01.str.29.3.635](https://doi.org/10.1161/01.str.29.3.635), indexed in Pubmed: [9506605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9506605/).
32. Yu KH, Kuo CF, Luo SF, et al. Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(2): R83, doi: [10.1186/ar3806](https://doi.org/10.1186/ar3806), indexed in Pubmed: [22513212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22513212/).
33. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, et al. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA.* 1985; 254(24): 3449–3453, indexed in Pubmed: [4068186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4068186/).
34. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, et al. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(6): 1162–1164, doi: [10.1136/ard.2009.122770](https://doi.org/10.1136/ard.2009.122770), indexed in Pubmed: [20124358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124358/).
35. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015; 33(9): 1729–41; discussion 1741, doi: [10.1097/HJH.0000000000000701](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000701), indexed in Pubmed: [26136207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26136207/).
36. Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, et al. Uric acid and cardiovascular events: a Mendelian randomization study. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(11): 2831–2838, doi: [10.1681/ASN.2014070660](https://doi.org/10.1681/ASN.2014070660), indexed in Pubmed: [25788527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25788527/).
37. Yan D, Wang J, Jiang F, et al. A causal relationship between uric acid and diabetic macrovascular disease in Chinese type 2 diabetes

- patients: A Mendelian randomization analysis. *Int J Cardiol.* 2016; 214: 194–199, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.03.206](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.206), indexed in Pubmed: [27064641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27064641/).
38. Kuwabara M, Borghi C, Cicero AFG, et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. *Int J Cardiol.* 2018; 261: 183–188, doi: [10.1016/j.ijcard.2018.03.045](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.045), indexed in Pubmed: [29551256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29551256/).
 39. Borghi C, Desideri G. Urate-lowering drugs and prevention of cardiovascular disease: the emerging role of xanthine oxidase inhibition. *Hypertension.* 2016; 67(3): 496–498, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.115.06531](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.115.06531), indexed in Pubmed: [26865197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26865197/).
 40. Bove M, Cicero AF, Veronesi M, et al. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2017; 13: 23–28, doi: [10.2147/VHRM.S115080](https://doi.org/10.2147/VHRM.S115080), indexed in Pubmed: [28223818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28223818/).
 41. Lurbe E, Torro MI, Alvarez-Pitti J, et al. Uric acid is linked to cardiometabolic risk factors in overweight and obese youths. *J Hypertens.* 2018; 36(9): 1840–1846, doi: [10.1097/HJH.0000000000001814](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001814), indexed in Pubmed: [29916994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29916994/).
 42. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, et al. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61(1): 134–146, doi: [10.1053/ajkd.2012.07.021](https://doi.org/10.1053/ajkd.2012.07.021), indexed in Pubmed: [23058478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23058478/).
 43. Shadick NA, Kim R, Weiss S, et al. Effect of low level lead exposure on hyperuricemia and gout among middle aged and elderly men: the normative aging study. *J Rheumatol.* 2000; 27(7): 1708–1712, indexed in Pubmed: [10914856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10914856/).
 44. Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension.* 2007; 49(2): 298–303, doi: [10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6), indexed in Pubmed: [17190877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17190877/).
 45. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension.* 2006; 48(6): 1037–1042, doi: [10.1161/01.HYP.0000249768.26560.66](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000249768.26560.66), indexed in Pubmed: [17060502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17060502/).
 46. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63(1): 102–110, doi: [10.1002/acr.20344](https://doi.org/10.1002/acr.20344), indexed in Pubmed: [20824805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824805/).
 47. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens.* 2014; 32(6): 1237–1244, doi: [10.1097/HJH.000000000000161](https://doi.org/10.1097/HJH.000000000000161), indexed in Pubmed: [24675682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24675682/).
 48. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension.* 2006; 48(6): 1031–1036, doi: [10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4c](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4c), indexed in Pubmed: [17060508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17060508/).
 49. Forman JP, Choi H, Curhan GC, et al. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(1): 287–292, doi: [10.1681/ASN.2006080865](https://doi.org/10.1681/ASN.2006080865), indexed in Pubmed: [17167112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17167112/).
 50. Zhang W, Sun K, Yang Y, et al. Plasma uric acid and hypertension in a Chinese community: prospective study and metaanalysis. *Clin Chem.* 2009; 55(11): 2026–2034, doi: [10.1373/clinchem.2009.124891](https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.124891), indexed in Pubmed: [19729471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19729471/).
 51. Shankar A, Klein R, Klein BEK, et al. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: Population-based cohort study. *J Hum Hypertens.* 2006; 20(12): 937–945, doi: [10.1038/sj.jhh.1002095](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002095), indexed in Pubmed: [17024135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17024135/).
 52. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension.* 2005; 45(1): 28–33, doi: [10.1161/01.HYP.0000150784.92944.9a](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000150784.92944.9a), indexed in Pubmed: [15569852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15569852/).
 53. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke.* 2006; 37(6): 1503–1507, doi: [10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4), indexed in Pubmed: [16675740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16675740/).
 54. Tscharré M, Herman R, Rohla M, et al. Uric acid is associated with long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis.* 2018; 270: 173–179, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.003](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.003), indexed in Pubmed: [29432935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29432935/).
 55. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RiSk study (AMORIS). *J Intern Med.* 2009; 266(6): 558–570, doi: [10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x), indexed in Pubmed: [19563390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19563390/).
 56. Crosta F, Occhiuzzi U, Passalacqua G, et al. Association between the serum uric acid levels and lacunar infarcts in the elderly. *J Mol Neurosci.* 2018; 65(3): 385–390, doi: [10.1007/s12031-018-1096-0](https://doi.org/10.1007/s12031-018-1096-0), indexed in Pubmed: [29974380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974380/).
 57. Kim SY, Guevara JP, Kim KMi, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(7): 885–892, doi: [10.1002/art.24612](https://doi.org/10.1002/art.24612), indexed in Pubmed: [19565556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19565556/).
 58. Zhong C, Zhong X, Xu T, et al. Sex-specific relationship between serum uric acid and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(4), doi: [10.1161/JAHA.116.005042](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005042), indexed in Pubmed: [28356280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28356280/).
 59. Li J, Muraki I, Imano H, et al. CIRCUS investigators. Serum uric acid and risk of stroke and its types: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCUS). *Hypertens Res.* 2020; 43(4): 313–321, doi: [10.1038/s41440-019-0385-5](https://doi.org/10.1038/s41440-019-0385-5), indexed in Pubmed: [31988479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31988479/).
 60. Li S, Cheng J, Cui L, et al. Cohort Study of Repeated Measurements of Serum Urate and Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(13): e012020, doi: [10.1161/JAHA.119.012020](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012020), indexed in Pubmed: [31213103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31213103/).
 61. Hong M, Park JW, Yang PS, et al. A mendelian randomization analysis: the causal association between serum uric acid and atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest.* 2020; 50(10): e13300, doi: [10.1111/eci.13300](https://doi.org/10.1111/eci.13300), indexed in Pubmed: [32474920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32474920/).
 62. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, et al. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 42(6): 551–561, doi: [10.1016/j.semarthrit.2012.09.009](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.09.009), indexed in Pubmed: [23312548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312548/).
 63. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, et al. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 30(4): 613–621, doi: [10.1093/ndt/gfu352](https://doi.org/10.1093/ndt/gfu352).
 64. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(9): 2221–2228, doi: [10.1093/ndt/gft029](https://doi.org/10.1093/ndt/gft029), indexed in Pubmed: [23543594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543594/).
 65. Hsu Cy, Iribarren C, McCulloch CE, et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2009; 169(4): 342–350, doi: [10.1001/archinternmed.2008.605](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.605), indexed in Pubmed: [19237717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19237717/).
 66. Myllymäki J, Honkanen T, Syrjänen J, et al. Uric acid correlates with the severity of histopathological parameters in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(1): 89–95, doi: [10.1093/ndt/gfh584](https://doi.org/10.1093/ndt/gfh584), indexed in Pubmed: [15572382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15572382/).
 67. Liu P, Chen Y, Wang B, et al. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 83(4): 475–482, doi: [10.1111/cen.12673](https://doi.org/10.1111/cen.12673), indexed in Pubmed: [25400252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25400252/).
 68. Hart A, Jackson S, Kasiske BL, et al. Uric acid and allograft loss from interstitial fibrosis/tubular atrophy: post hoc analysis from the angiotensin II blockade in chronic allograft nephropathy trial. *Transplantation.* 2014; 97(10): 1066–1071, doi: [10.1097/01.TP.0000440952.29757.66](https://doi.org/10.1097/01.TP.0000440952.29757.66), indexed in Pubmed: [24503762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24503762/).
 69. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am*

- J Kidney Dis. 2010; 56(2): 264–272, doi: [10.1053/j.ajkd.2010.01.019](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.01.019), indexed in Pubmed: [20385436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20385436/).
70. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013; 106(7): 647–658, doi: [10.1093/qjmed/hct083](https://doi.org/10.1093/qjmed/hct083), indexed in Pubmed: [23564632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23564632/).
 71. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, et al. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008; 58(2): 623–630, doi: [10.1002/art.23121](https://doi.org/10.1002/art.23121), indexed in Pubmed: [18240236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18240236/).
 72. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 2007; 116(8): 894–900, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389), indexed in Pubmed: [17698728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17698728/).
 73. Desideri G, Virdis A, Casiglia E, et al. Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension. Exploration into uric and cardiovascular disease: Uric Acid Right for heArt Health (URRAH) Project, A Study Protocol for a Retrospective Observational Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018; 25(2): 197–202, doi: [10.1007/s40292-018-0250-7](https://doi.org/10.1007/s40292-018-0250-7), indexed in Pubmed: [29427170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29427170/).
 74. Virdis A, Masi S, Casiglia E, et al. from the Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension. Identification of the uric acid thresholds predicting an increased total and cardiovascular mortality over 20 years. *Hypertension*. 2020; 75(2): 302–308, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643), indexed in Pubmed: [31813345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813345/).
 75. Perticone M, Tripepi G, Maio R, et al. Risk reclassification ability of uric acid for cardiovascular outcomes in essential hypertension. *Int J Cardiol*. 2017; 243: 473–478, doi: [10.1016/j.ijcard.2017.05.051](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.051), indexed in Pubmed: [28528984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528984/).
 76. Dutta A, Henley W, Pilling LC, et al. Uric acid measurement improves prediction of cardiovascular mortality in later life. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61(3): 319–326, doi: [10.1111/jgs.12149](https://doi.org/10.1111/jgs.12149), indexed in Pubmed: [23496291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23496291/).
 77. Tscharré M, Herman R, Rohla M, et al. Uric acid is associated with long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2018; 270: 173–179, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.003](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.003), indexed in Pubmed: [29432935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29432935/).
 78. Zalawadiya SK, Veeranna V, Mallikethi-Reddy S, et al. Uric acid and cardiovascular disease risk reclassification: findings from NHANES III. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22(4): 513–518, doi: [10.1177/2047487313519346](https://doi.org/10.1177/2047487313519346), indexed in Pubmed: [24431384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24431384/).
 79. Muesan ML, Salvetti M, Virdis A, et al. from the Working Group on Uric Acid, Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension. Serum uric acid, predicts heart failure in a large Italian cohort: search for a cut-off value the URic acid Right for heArt Health study. *J Hypertens*. 2021; 39(1): 62–69, doi: [10.1097/HJH.0000000000002589](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002589), indexed in Pubmed: [32694342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694342/).
 80. Huang G, Qin J, Deng X, et al. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(8): e14525, doi: [10.1097/MD.00000000000014525](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014525), indexed in Pubmed: [30813158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30813158/).
 81. Commissioner, Office of the “Safety Alerts for Human Medical Products — Febuxostat (Brand Name Uloric): Drug Safety Communication — FDA to Evaluate Increased Risk of Heart-related Death”. <http://www.FDA.gov> (November 17, 2017).
 82. Wang M, Zhang Yi, Zhang M, et al. The major cardiovascular events of febuxostat versus allopurinol in treating gout or asymptomatic hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021; 10(10): 10327–10337, doi: [10.21037/apm-21-1564](https://doi.org/10.21037/apm-21-1564), indexed in Pubmed: [34498481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34498481/).
 83. Zhang S, Xu T, Shi Q, et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with or without gout: a network meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 698437, doi: [10.3389/fmed.2021.698437](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.698437), indexed in Pubmed: [34211992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34211992/).
 84. Gao L, Wang B, Pan Y, et al. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021; 44(7): 907–916, doi: [10.1002/clc.23643](https://doi.org/10.1002/clc.23643), indexed in Pubmed: [34013998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34013998/).
 85. Ying H, Yuan H, Tang X, et al. Impact of serum uric acid lowering and contemporary uric acid-lowering therapies on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 641062, doi: [10.3389/fcvm.2021.641062](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.641062), indexed in Pubmed: [33869304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33869304/).
 86. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 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](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368), indexed in Pubmed: [34447992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447992/).
 87. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018; 378(13): 1200–1210, doi: [10.1056/NEJMoa1710895](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895), indexed in Pubmed: [29527974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29527974/).
 88. World Health Organization Model List of Essential Medicines — 22nd List, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/MHP/HPS/EML/2021.02). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 89. Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10(11): 654–661, doi: [10.1038/nrrheum.2014.124](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.124), indexed in Pubmed: [25136785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25136785/).
 90. Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*. 2017; 172: 139–150, doi: [10.1016/j.pharmthera.2016.12.004](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.12.004), indexed in Pubmed: [27916655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27916655/).
 91. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev*. 2006; 58(1): 87–114, doi: [10.1124/pr.58.1.6](https://doi.org/10.1124/pr.58.1.6), indexed in Pubmed: [16507884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16507884/).
 92. Wei Li, Mackenzie IS, Chen Y, et al. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71(4): 600–607, doi: [10.1111/j.1365-2125.2010.03887.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03887.x), indexed in Pubmed: [21395653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21395653/).
 93. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ, et al. Diuretic-induced hyperuricemia does not decrease cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2004; 22(7): 1415–7; author reply 1417, indexed in Pubmed: [15201561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15201561/).
 94. Wei L, Fahey T, Struthers AD, et al. Association between allopurinol and mortality in heart failure patients: a long-term follow-up study. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(9): 1327–1333, doi: [10.1111/j.1742-1241.2009.02118.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02118.x), indexed in Pubmed: [19691616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19691616/).
 95. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, et al. Allopurinol and mortality in hyperuricemic patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(7): 804–806, doi: [10.1093/rheumatology/kep069](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep069), indexed in Pubmed: [19447769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19447769/).
 96. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(7): 1368–1372, doi: [10.1136/annrheumdis-2014-205269](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205269), indexed in Pubmed: [24665118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24665118/).
 97. Noman A, Ang DSC, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010; 375(9732): 2161–2167, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60391-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60391-1), indexed in Pubmed: [20542554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20542554/).
 98. Rekhraj S, Gandy SJ, Szejewski BR, et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(9): 926–932, doi: [10.1016/j.jacc.2012.09.066](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.066), indexed in Pubmed: [23449426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23449426/).
 99. Higgins P, Dawson J, Lees KR, et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2012; 30(4): 217–226, doi: [10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x), indexed in Pubmed: [22099531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099531/).
 100. George J, Carr E, Davies J, et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006; 114(23): 2508–2516, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117), indexed in Pubmed: [17130343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17130343/).

101. Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P, et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. *Hypertension*. 2014; 64(5): 1102–1107, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.114.03953](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.114.03953), indexed in Pubmed: [25135183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25135183/).
102. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008; 300(8): 924–932, doi: [10.1001/jama.300.8.924](https://doi.org/10.1001/jama.300.8.924), indexed in Pubmed: [18728266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18728266/).
103. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013; 15(6): 435–442, doi: [10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x), indexed in Pubmed: [23730993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23730993/).
104. Qu LH, Jiang H, Chen JH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017; 49(2): 142–156, doi: [10.1080/07853890.2016.1243803](https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1243803), indexed in Pubmed: [27689859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27689859/).
105. Kostka-Jeziorny K, Uruski P, Tykarski A. Effect of allopurinol on blood pressure and aortic compliance in hypertensive patients. *Blood Press*. 2011; 20(2): 104–110, doi: [10.3109/08037051.2010.532323](https://doi.org/10.3109/08037051.2010.532323), indexed in Pubmed: [21405957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21405957/).
106. Khan F, George J, Wong K, et al. Allopurinol treatment reduces arterial wave reflection in stroke survivors. *Cardiovasc Ther*. 2008; 26(4): 247–252, doi: [10.1111/j.1755-5922.2008.00057.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2008.00057.x), indexed in Pubmed: [19035875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035875/).
107. MacIsaac RL, Salatzki J, Higgins P, et al. Allopurinol and cardiovascular outcomes in adults with hypertension. *Hypertension*. 2016; 67(3): 535–540, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344), indexed in Pubmed: [26865199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26865199/).
108. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, et al. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med*. 2010; 170(15): 1358–1364, doi: [10.1001/archinternmed.2010.198](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.198), indexed in Pubmed: [20696962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20696962/).
109. Hare JM, Mangal B, Brown J, et al. OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(24): 2301–2309, doi: [10.1016/j.jacc.2008.01.068](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.068), indexed in Pubmed: [18549913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18549913/).
110. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation*. 2015; 131(20): 1763–1771, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.114.014536](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.114.014536), indexed in Pubmed: [25986447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25986447/).
111. Cleland JGF, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America meeting: FIX-CHF-4, selective cardiac myosin activator and OPT-CHF. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8(7): 764–766, doi: [10.1016/j.ejheart.2006.10.001](https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.10.001), indexed in Pubmed: [17049305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17049305/).
112. Freudenberger RS, Schwarz RP, Brown J, et al. Rationale, design and organisation of an efficacy and safety study of oxypurinol added to standard therapy in patients with NYHA class III - IV congestive heart failure. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004; 13(11): 1509–1516, doi: [10.1517/13543784.13.11.1509](https://doi.org/10.1517/13543784.13.11.1509), indexed in Pubmed: [15500398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15500398/).
113. George J, Struthers A. The OPT-CHF (Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure) trial: a question of dose. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(25): 2405, doi: [10.1016/j.jacc.2008.07.076](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.076), indexed in Pubmed: [19539154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19539154/).
114. Hare JM, Mangal B, Brown J, et al. OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(24): 2301–2309, doi: [10.1016/j.jacc.2008.01.068](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.068), indexed in Pubmed: [18549913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18549913/).
115. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015; 33(9): 1729–1741; discussion 1741, doi: [10.1097/HJH.0000000000000701](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000701), indexed in Pubmed: [26136207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26136207/).
116. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, et al. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2015; 16: 58, doi: [10.1186/s12882-015-0047-z](https://doi.org/10.1186/s12882-015-0047-z), indexed in Pubmed: [25928556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25928556/).
117. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(8): 1388–1393, doi: [10.2215/CJN.01580210](https://doi.org/10.2215/CJN.01580210), indexed in Pubmed: [20538833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20538833/).
118. Su X, Xu B, Yan B, et al. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0187550, doi: [10.1371/journal.pone.0187550](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187550), indexed in Pubmed: [29095953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29095953/).
119. Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 10: CD009460, doi: [10.1002/14651858.CD009460.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009460.pub2), indexed in Pubmed: [29084343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29084343/).
120. Levy GD, Rashid N, Niu F, et al. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol*. 2014; 41(5): 955–962, doi: [10.3899/jrheum.131159](https://doi.org/10.3899/jrheum.131159), indexed in Pubmed: [24692523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24692523/).
121. Li Q, Li X, Wang J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricaemia and gout: a protocol for a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open*. 2017; 7(6): e014928, doi: [10.1136/bmjopen-2016-014928](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014928), indexed in Pubmed: [28645962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28645962/).
122. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. *Nadciśn Tętn Prak*. 2019; 5(1): 1–86.
123. Borghi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J*. 2021; 28(1): 1–14, doi: [10.5603/CJ.a2021.0001](https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0001), indexed in Pubmed: [33438180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33438180/).
124. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(10): 1431–1446, doi: [10.1002/acr.21772](https://doi.org/10.1002/acr.21772), indexed in Pubmed: [23024028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23024028/).
125. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(1): 29–42, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-209707](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707), indexed in Pubmed: [27457514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457514/).
126. Hui M, Carr A, Cameron S, et al. British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group, British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group, British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(7): e1–e20, doi: [10.1093/rheumatology/kex156](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex156), indexed in Pubmed: [28549177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28549177/).
127. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111–188, doi: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455), indexed in Pubmed: [31504418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504418/).
128. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23(2): 192–202, doi: [10.1097/BOR.0b013e3283438e13](https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283438e13), indexed in Pubmed: [21285714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21285714/).
129. Jacob RA, Spinozzi GM, Simon VA, et al. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. *J Nutr*. 2003; 133(6): 1826–1829, doi: [10.1093/jn/133.6.1826](https://doi.org/10.1093/jn/133.6.1826), indexed in Pubmed: [12771324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771324/).
130. Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricaemia. *Curr Pharm Des*. 2005; 11(32): 4133–4138, doi: [10.2174/138161205774913273](https://doi.org/10.2174/138161205774913273), indexed in Pubmed: [16375734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16375734/).

131. Dalbeth N, So A. Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(10): 1738–1743, doi: [10.1136/ard.2010.136218](https://doi.org/10.1136/ard.2010.136218), indexed in Pubmed: 20858623.
132. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (February 10, 2022).
133. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Milurit, tabletki 100 mg. https://leki.urpl.gov.pl/files/Milurit_tabl_100_300_allopurinol.pdf (February 10, 2022).
134. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Denofix, tabletki 80 mg. https://leki.urpl.gov.pl/files/48_Denofix_tabl_powl_80mg_25081.pdf (February 10, 2022).
135. Deeks ED. Lesinurad: a review in hyperuricaemia of gout. *Drugs Aging.* 2017; 34(5): 401–410, doi: [10.1007/s40266-017-0461-y](https://doi.org/10.1007/s40266-017-0461-y), indexed in Pubmed: 28425024.

Zaburzenia gospodarki sodowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym

Disorders of sodium metabolism in patients with arterial hypertension

Stanisław Surma , Andrzej Więcek , Marcin Adamczak 

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Sód jest głównym kationem przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Stężenie sodu w osoczu wynosi 135–145 mmol/l. Najważniejszą rolę w regulacji gospodarki sodowej pełnią nerki. W ostatnich latach wskazuje się także na istotny udział glikozaminoglikanów zlokalizowanych między innymi w tkance podskórnej i glikokaliksu na powierzchni komórek śródbłonka naczyń w gospodarce sodowej ustroju.

Hiponatremię rozpoznaje się wtedy, gdy stężenie sodu w osoczu jest mniejsze niż 135 mmol/l. W praktyce klinicznej najczęściej spotyka się hiponatremię przebiegającą przy prawidłowym stanie nawodnienia. Stwierdzenie hiponatremii jest wskaźnikiem złego rokowania w przebiegu wielu chorób przewlekłych. U chorych z nadciśnieniem tętniczym ryzyko wystąpienia hiponatremii jest ponad 1,5-krotnie większe niż w populacji ogólnej. Jedną z przyczyn hiponatremii u chorych z nadciśnieniem tętniczym może być stosowanie tiazydowych lub tiazydopodobnych leków moczopędnych (TIH, hiponatremia wywołana tiazydami). Czynniki ryzyka wystąpienia TIH to: podeszły wiek, płeć żeńska, rozpoczęcie stosowania tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych w okresie letnim, mutacja genu kanałów potasowych *KCNJ1* oraz mutacja genu transportera prostaglandyn *SLCO2A1*.

Objawy kliniczne hiponatremii u tych chorych są powodowane obrzękiem komórek w ośrodkowym układzie nerwowym. Sposób leczenia hiponatremii zależy od natremii i ciężkości występujących objawów klinicznych. Zbyt szybka korekcja hiponatremii może spowodować osmotyczny zespół demielinizacji grożący śmiercią.

Hipernatremią określa się stan, w którym stężenie sodu w osoczu przekracza 145 mmol/l. Czynniki ryzyka wystąpienia hipernatremii są: podeszły wiek, wentylacja mechaniczna, zaburzenia świadomości i odżywianie wyłącznie pozajelitowo. Leczenie hipernatremii polega przede wszystkim na podawaniu płynów pozbawionych efektywnych osmolitów.

Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (1), 19–38

Słowa kluczowe: sód, hiponatremia, hipernatremia, nadciśnienie tętnicze, tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne

ABSTRACT

Sodium is the main cation in the extracellular space. The concentration of sodium in plasma is in the range 135–145 mmol/L. The kidneys play the most important role in regulation of sodium balance. During recent years, a significant role of glycosaminoglycans localized mainly in the subcutaneous tissue and the

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Marcin Adamczak
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Francuska 20–24, 40–027 Katowice
e-mail: madamczak1@op.pl

glycocalyx of vascular endothelial cells in the regulation of sodium metabolism was documented.

Hyponatremia is defined when plasma sodium concentration is lower than 135 mmol/L. In clinical practice, the most common type of hyponatremia is hyponatremia with normal water balance. Hyponatremia significantly worsens the prognosis of patients with chronic diseases. In patients with arterial hypertension, the risk of hyponatremia is 1,5 times higher than in the general population. One of the causes of hyponatremia in patients with arterial hypertension is the use of thiazide or thiazide-like diuretics (TIH). Risk factors of TIH are advanced age, female gender, use of thiazide and thiazide-like diuretics in summer, mutation of the *KCNJ1* potassium channel gene and mutation of the *SLCO2A1* prostaglandin transporter gene. The symptoms of hyponatremia are caused by oedema of the cells in the

central nervous system. Treatment of hyponatremia depends on natremia and clinical symptoms. Too fast correction of natremia can result in a potentially fatal osmotic demyelinating syndrome.

Hypernatremia is defined when plasma sodium concentration is higher than 145 mmol/L. Risk factors of hypernatremia are old age, mechanical ventilation, impaired consciousness, and parenteral nutrition only. Treatment of hypernatremia is primarily based on the administration of fluids without effective osmolytes.

Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (1), 19–38

Key words: sodium, hyponatremia, hypernatremia, arterial hypertension, thiazide and thiazide-like diuretics

FIZJOLOGIA GOSPODARKI SODOWEJ USTROJU

Ogólnoustrojowa zawartość sodu u dorosłego człowieka o masie ciała 70 kg wynosi około 4200 mmol sodu (≈ 60 mmol/kg mc.). Sód jest głównym kationem przestrzeni zewnątrzkomórkowej ustroju, która składa się głównie z osocza. W tej przestrzeni znajduje się 91% ogólnoustrojowej puli sodu. Stężenie sodu w osoczu wynosi 135–145 mmol/l. Zasoby sodu znajdujące się w osoczu podlegają szybkiej wymianie i zależą bezpośrednio od aktualnej podaży sodu w diecie i wydalania sodu przez nerki. W przestrzeni wewnątrzkomórkowej znajduje się jedynie 9% zawartości sodu w ustroju. Stężenie sodu wynosi tam zaledwie 10–20 mmol/l (ryc. 1). Około 1/3 zawartości sodu w ustroju (≈ 20 mmol/kg mc.) jest w małym stopniu wymierna i znajduje się głównie w kościach i w glikozaminoglikanach zlokalizowanych głównie w tkance podskórnej (ryc. 1) [1–4].

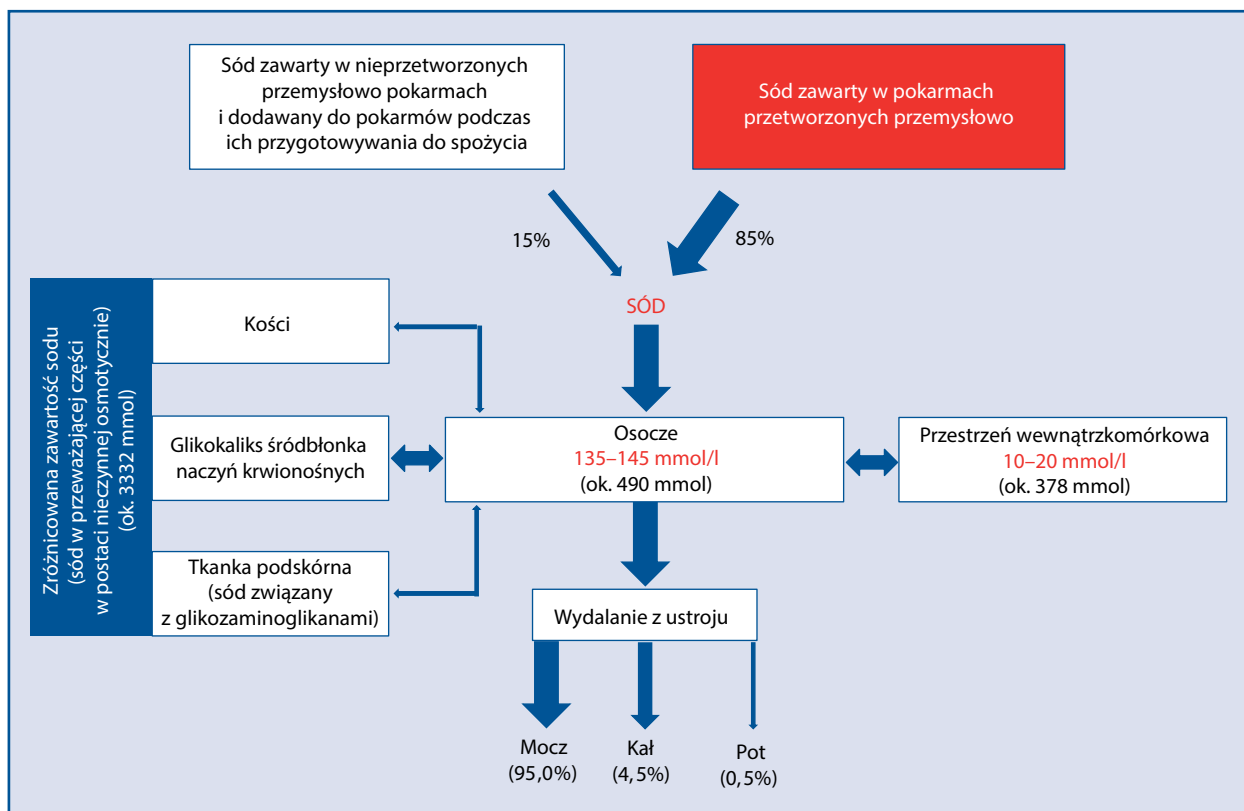
Przez wieki udział sodu w diecie człowieka się zmienił. Dieta paleolityczna zawierała mniej niż 0,8 g sodu/dobę (< 2 g NaCl/d.) [5]. W związku z tym, że w paleolicie dostępność sodu w pokarmach (pochodzącego tylko z nieprzetworzonych produktów spożywczych) była mała, organizm człowieka w przebiegu ewolucji wykształcił liczne mechanizmy służące precyzyjnej regulacji natremii oraz umożliwiające przeżycie w środowisku zawierającym małe ilości sodu [6]. Wraz z rozwojem cywilizacyjnym opracowano metody przetwarzania i konserwowania żywności.

Zawartość sodu w diecie człowieka ulegała zwiększaniu. Obecnie w Stanach Zjednoczonych i w Europie, w tym w Polsce, zawartość sodu w diecie przekracza 5 g/dobę (ok. 13 g NaCl/d.) [7], a jego głównymi źródłami są pokarmy przetworzone przemysłowo. Przetwarzanie przemysłowe produktów spożywczych istotnie zwiększa zawartość w nich sodu (ryc. 2). Do pokarmów o dużej zawartości sodu zalicza się między innymi keczup, szynkę, śledzie marynowane oraz solony twaróg typu feta [8–11].

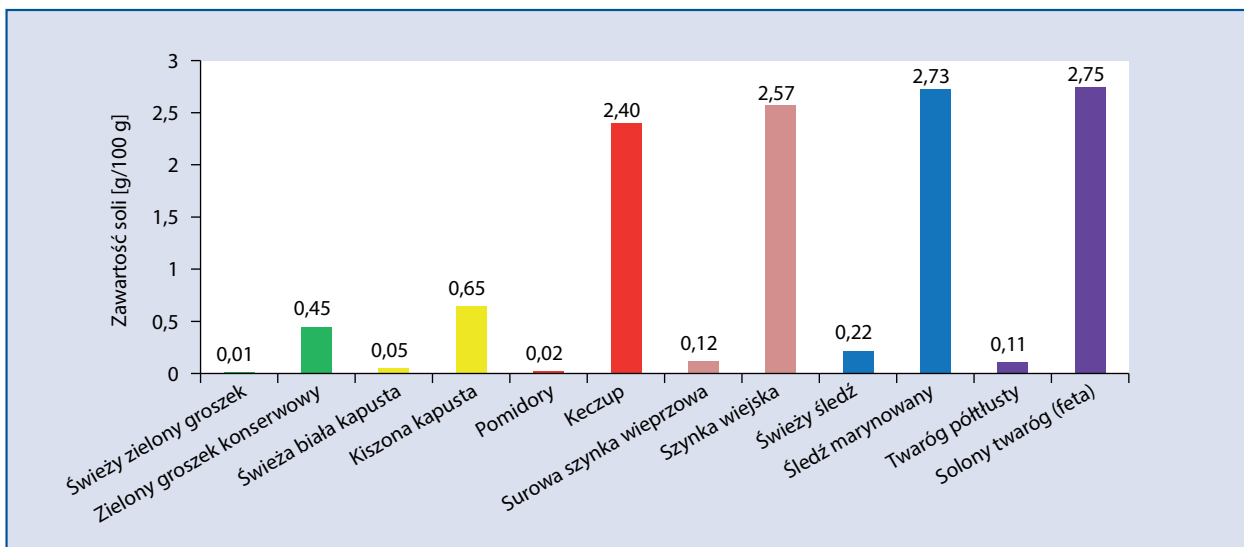
Sód jest wchłaniany przede wszystkim w środkowej i dalszej części jelita cienkiego w mechanizmie: 1) transportu biernego zgodnie z gradientem elektrochemicznym; 2) kotransportu z substancjami odżywczymi, takimi jak glukoza lub aminokwasy; 3) kotransportu z anionami chlorku lub 4) antytransportu — wymiany z protonami [12].

Najważniejszą rolę w regulacji gospodarki sodowej pełnią nerki. W stanie zrównoważonego bilansu gospodarki sodowej 95% spożytego sodu ulega wydalaniu przez nerki, 4,5% z kałem, a 0,5% przez skórę (ryc. 3). Utrzymanie natremii regulują liczne czynniki, które wpływają na reabsorpcję sodu w nefronie. Reabsorpcja sodu odbywa się na całej długości nefronu, z wyjątkiem ramienia zstępującego pętli Henlego (ryc. 3) [6, 12, 13].

W ostatnich latach wykazano, że ważną rolę w regulacji gospodarki sodowej odgrywa przestrzeń wodna śródmiąższowa (zlokalizowana głównie w tkance podskórnej). Jej rola polega głównie na osmotycznej inaktywacji sodu



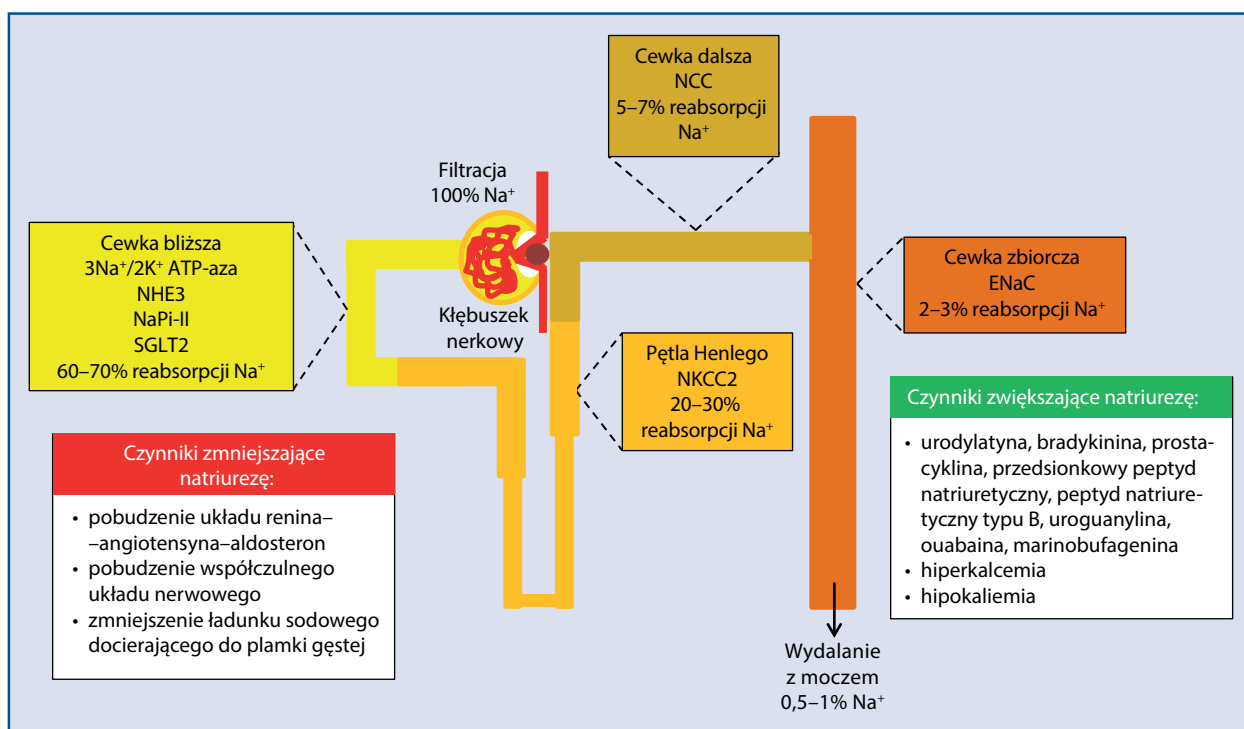
Rycina 1. Gospodarka sodowa organizmu (opracowano na podstawie [1–4]). Zawartość sodu w ustroju przeliczono dla człowieka o masie ciała wynoszącej 70 kg



Rycina 2. Zawartość soli w wybranych produktach spożywczych (opracowano na podstawie [8–11])

przez wiązanie go z siarczanowymi pochodnymi glikozaminoglikanów (ryc. 1). Gromadzony w przestrzeni wodnej śródmiąższowej sód jest nieaktywny osmotycznie. Dlatego gromadzenie sodu w tej przestrzeni nie powoduje równoczesnego zatrzymania wody w ustroju. W magazynowaniu lub uwalnianiu sodu z przestrzeni wodnej śródmiąższowej uczestniczą makrofagi systemu MPS (*mononuclear phago-*

cyte system) pobudzające szlak sygnalizacyjny TonEBP (*tonicity-responsive enhancer binding protein*)–VEGF-C (*vascular endothelial growth factor C*)–VEGF-C-R (*vascular endothelial growth factor C receptor*)–NO (*nitric oxide*)–limfangiogeneza i waskulogeneza. Zwiększona podaż sodu jest czynnikiem pobudzającym wyżej wymieniony szlak metaboliczny [14–16].



Rycina 3. Udział nerek w gospodarce sodowej ustroju (opracowano na podstawie [6, 12, 13]); NHE3 (*sodium–hydrogen exchanger 3*) — kotransporter sód–wodór; NaPi-II (*sodium-phosphate cotransporter*) — kotransporter sodowo-fosforanowy; SGLT2 (*sodium-glucose cotransporter 2*) — kotransporter sodowo-glukozowy 2; NKCC2 (*Na–K–Cl cotransporter 2*) — kotransporter sodu–potasu–chloru 2; NCC (*sodium-chloride symporter*) — transporter sodowo-chlorkowy; ENaC (*epithelial sodium channel*) — nabłonkowy kanał sodowy

Ważną funkcję w regulacji gospodarki sodowej pełni także glikokaliks znajdujący się na powierzchni komórek śródbłónka naczyń (ryc. 1.). Uważa się, że glikokaliks komórek śródbłónka naczyń stanowi bufor zapobiegający przedostawaniu się nadmiaru sodu z krwi do tkanek. Szacuje się, że objętość glikokaliksu w ustroju wynosi około 1,5 l, co umożliwia jednorazowe związanie około 7 g sodu [17].

Innym niedawno odkrytym czynnikiem regulującym homeostazę gospodarki sodowej są fazy zwiększonej natriurii regulowanej przez endogenny „zegar biologiczny” częściowo współdziałający z rytmem biologicznymi wydzielania aldosteronu i kortyzolu. Epizody zwiększonej natriurii mogą mieć cykle tygodniowe, miesięczne lub dłuższe i nie zależą od aktualnego bilansu sodowego ustroju [15, 18, 19].

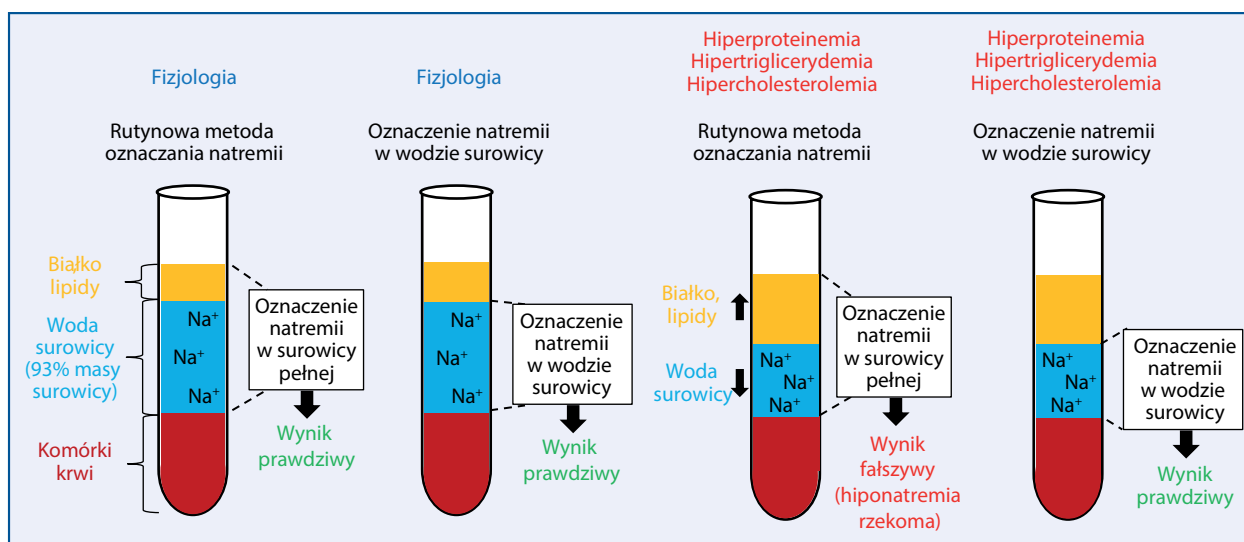
Natremia w małym stopniu odzwierciedla ustrojowe zasoby sodu, a zależy głównie od proporcji substancji rozpuszczonych i wody w przestrzeni wodnej pozakomórkowej. Kation sodowy [Na⁺] w niewielkim stopniu przenika przez błony komórkowe i dlatego wraz z glukozą i mocznikiem warunkuje osmolalności płynów ustrojowych. Błony komórkowe (z wyjątkiem błon wyspecjalizowanych komór-

rek) są przepuszczalne dla wody ze względu na konstytutywną ekspresję akwaporyn (kanałów wodnych). Dlatego też dysnatremie są głównie następstwem zaburzeń gospodarki wodnej ustroju. Zmniejszenie osmolalności (determinowanej głównie przez [Na⁺]) w przestrzeni wodnej zewnątrzkomórkowej prowadzi do przemieszczenia wody z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do wewnątrzkomórkowej i do obrzęku komórek między innymi w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (głównie astrocytów, które wykazują ekspresję akwaporyny 4). Zwiększenie osmolalności (determinowanej głównie przez [Na⁺]) w przestrzeni wodnej zewnątrzkomórkowej prowadzi do przemieszczenia wody z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do zewnątrzkomórkowej i do zmniejszania objętości komórek [1, 20–22].

HIPONATREMIA

Definicja, podział i epidemiologia

Hiponatremię rozpoznaje się wtedy, gdy stężenie sodu w osoczu jest mniejsze niż 135 mmol/l [21, 23]. Znanych jest kilka podziałów hiponatremii. Ze względu na aktualne stężenie jonów sodu w osoczu można wyróżnić następujące stopnie ciężkości hiponatremii:



Rycina 4. Hiponatremia rzekoma

- hiponatremię łagodną, gdy stężenie sodu w osoczu wynosi między 130 a 134 mmol/l;
- hiponatremię umiarkowaną, gdy sodu w osoczu mieści się w granicach od 125 a 129 mmol/l;
- hiponatremią głęboką, gdy stężenie sodu w osoczu jest niższe od 125 mmol/l.

Ze względu na kryterium czasowe wyróżnia się:

- hiponatremię ostrą, gdy jej udokumentowany czas trwania jest krótszy niż 48 godzin;
- hiponatremię przewlekłą, kiedy jej udokumentowany czas trwania wynosi co najmniej 48 godzin.

Jeżeli klasyfikacja hiponatremii ze względu na czas trwania nie jest możliwa, to należy ją uznać za przewlekłą.

Pod względem klinicznym hiponatremię klasyfikuje się, uwzględniając status wodny ustroju. Wyróżnia się:

- hiponatremię przebiegającą z odwodnieniem występującą u około 16% chorych z hiponatremią, spowodowaną większą utratą elektrolitów niż wody. Nerki, dążąc do utrzymania normowolemii, zwiększają reabsorpcję wody, co prowadzi do dalszego rozcieńczenia płynu pozakomórkowego i tym samym do pogłębienia hiponatremii;
- hiponatremię z prawidłowym stanem nawodnienia występującą u około 42% chorych z hiponatremią spowodowaną zaburzeniami w wydalaniu tak zwanej czystej, tj. pozbawionej elektrolitów, wody przez nerki;
- hiponatremię przebiegającą z przewodnieniem występującą u około 21% chorych z hiponatremią [23].

U każdego chorego, u którego stwierdza się zmniejszenie stężenia sodu w osoczu, należy wziąć pod uwagę

możliwość wystąpienia tak zwanej hiponatremii rzekomej (pseudohiponatremii), będącej jedynie anomalią laboratoryjną. Hiponatremia rzekoma występuje u chorych ze zmniejszonym stężeniem sodu w osoczu oznaczanym rutynowymi metodami, tj. z pomiarem stężenia sodu w surowicy pełnej i przeliczeniem na stężenie sodu w wodzie surowicy (przy założeniu, że woda stanowi 93% masy surowicy), gdy współistnieje znaczna hipertriglicerydemia, znaczna hipercholesterolemia lub znaczna hiperproteinemia (ryc. 4). W tej anomalii laboratoryjnej stwierdza się prawidłową osmolalność osocza wynoszącą 275–295 mOsmol/kg H₂O. W takich sytuacjach miarodajne są wyniki oznaczeń metodą bezpośredniego pomiaru stężenia sodu w wodzie surowicy przy użyciu elektrody jonoselektywnej. Materiałem biologicznym użytym w tym oznaczeniu jest krew pełna. Hiponatremia rzekoma nie wymaga leczenia [24, 25].

Hiponatremia jest częstym zaburzeniem elektrolitowym w praktyce klinicznej i jej występowanie najczęściej odzwierciedla niekorzystnie rokowanie u chorych. Szacuje się, że hiponatremia występuje u 5–29% hospitalizowanych osób [26–29]. Mohan i wsp. [30], w badaniu obejmującym 14697 osób, oceniali częstość występowania hiponatremii w populacji ogólnej. W tym badaniu wykazano, że hiponatremia występowała u 1,7% badanych, przy czym częściej wśród kobiet, a częstość jej występowania zwiększała się z wiekiem u badanych osób. U chorych z nadciśnieniem tętniczym częstość hiponatremii wynosiła 2,9%, natomiast ryzyko jej wystąpienia było ponad 1,5-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej (iloraz szans [OR, odds

ratio] = 2,57; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 1,77–3,73; $p < 0,001$] [30]. Hiponatremia występuje częściej w okresie letnim [31].

W metaanalizie 81 badań przeprowadzonej przez Corona i wsp. [32] i obejmującej 850 222 chorych stwierdzono, że umiarkowana hiponatremia zwiększała ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny (ryzyko względne [RR, *relative risk*] = 2,60; 95% CI: 2,13–2,93). Zheng i wsp. [29] wykazali, że chorzy z umiarkowaną lub głęboką hiponatremią charakteryzowali się wyższym ryzykiem zgonu niż pacjenci z hiponatremią łagodną (hiponatremia umiarkowana *vs.* łagodna: OR 6,92; 95% CI: 2,53–18,92; hiponatremia głęboka *vs.* łagodna: OR 4,54; 95% CI: 1,05–19,58) [29].

W metaanalizie opublikowanej przez Sun i wsp. [33] i obejmującej 7 badań obserwacyjnych, w których uczestniczyło 742 979 chorych oceniano wpływ hiponatremii na ryzyko zgonu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Wykazano, że hiponatremia znamienne, bo aż o 34%, zwiększała ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 1,34; 95% CI: 1,15–1,57) [33]. W metaanalizie 15 badań klinicznych ($n = 10\ 745$) przeprowadzonej przez Shima i wsp. [34] stwierdzono ponadto, że hiponatremia zwiększa ryzyko zgonu w krótkim (90-dniowym) okresie od rozpoznania (OR 1,73; 95% CI: 1,24–2,42) oraz wydłuża czas pobytu w szpitalu (średnia różnica: 10,7 dnia; 95% CI: 7,1–14,2) chorych z udarem mózgu [34]. Podobne obserwacje poczynili Chen i wsp. [35] w metaanalizie 12 badań klinicznych ($n = 21\ 973$). Autorzy ci stwierdzili, że hiponatremia zwiększała ryzyko zgonu zarówno w krótkim, jak i odległym okresie od rozpoznania u chorych po udarze mózgu (odpowiednio RR 1,61; 95% CI: 1,33–1,96 oraz RR 1,77; 95% CI: 1,27–2,47) [35].

Akbar i wsp. [36] przeprowadzili metaanalizę 8 badań klinicznych ($n = 11\ 493$) w celu oceny wpływu hiponatremii na rokowanie pacjentów z chorobą koronawirusową 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*). Wykazali, że hiponatremia znamienne zwiększała ryzyko gorszego rokowania (ciężkość choroby, czas hospitalizacji i ryzyko zgonu) chorych na COVID-19 (OR 2,65; 95% CI: 1,89–3,72; $p < 0,001$) [36].

Objawy i powikłania

W przypadku zmniejszenia stężenia sodu w przestrzeni wodnej pozakomórkowej dochodzi do przemieszczania wody z tej przestrzeni do przestrzeni wodnej śródkomórkowej, co prowadzi do obrzęku komórek. W większości tkanek i narządów zjawisko to nie ma istotnych konsekwencji klinicznych. Wyjątkiem jest mózg zlokalizowany

w nierozciągliwej czaszce. Obrzęk komórek OUN i związane z nim zwiększenie objętości mózgu powoduje mechaniczne uszkodzenia OUN, warunkując symptomatologię kliniczną hiponatremii [21, 23].

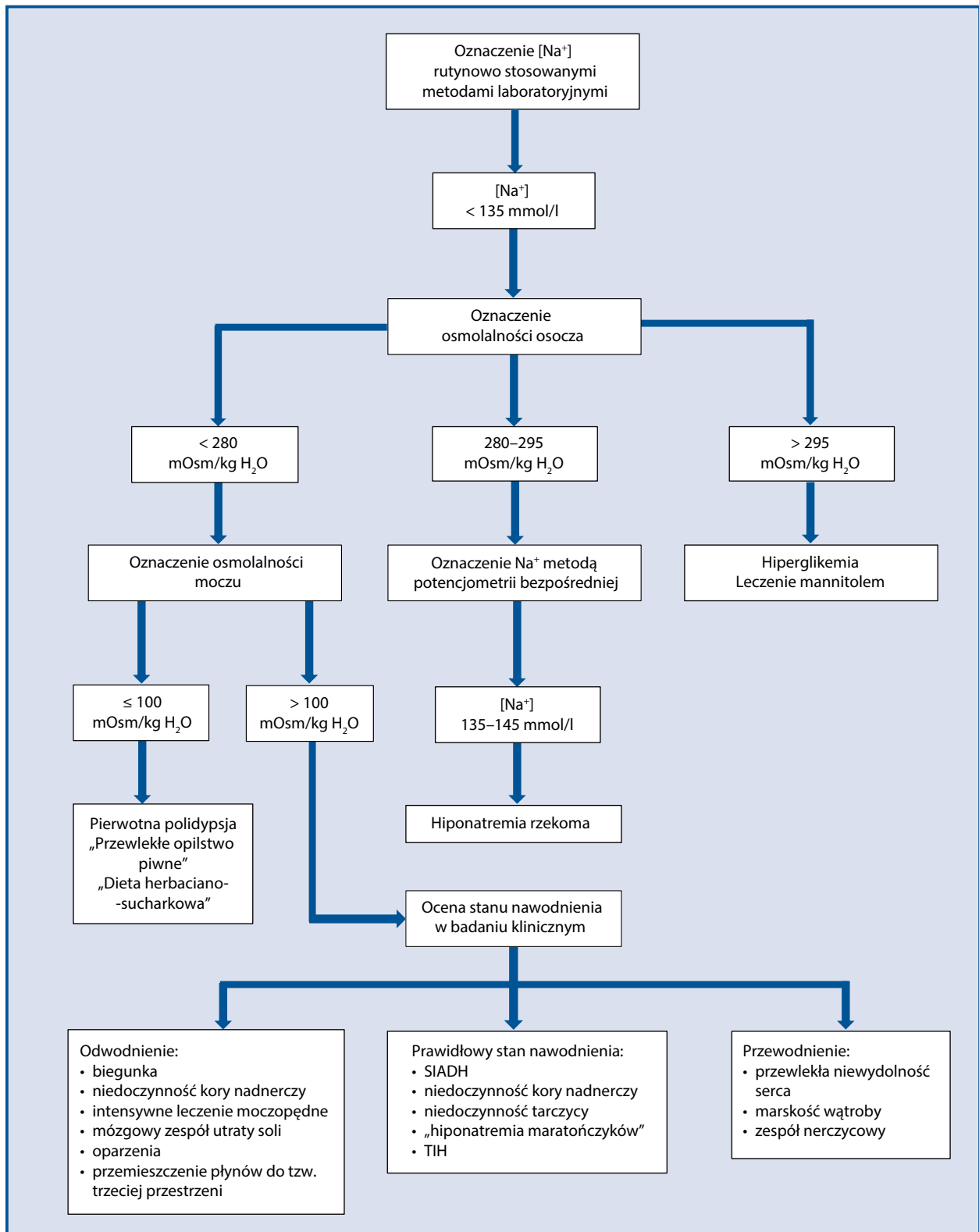
Objawy hiponatremii zależą od aktualnego stężenia sodu w osoczu i czasu jej trwania. W hiponatremii łagodnej i umiarkowanej mogą wystąpić zaburzenia postrzegania i koordynacji ruchowej, co może zwiększać ryzyko upadków [21, 22, 37]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Corona i wsp. [38], obejmującej 15 badań klinicznych ($n = 51\ 879$), oceniano wpływ hiponatremii na ryzyko wystąpienia upadków. Wykazano, że hiponatremia znamienne zwiększała ryzyko upadków, bo o 114% (OR 2,14; 95% CI: 1,71–2,67). Co więcej, stwierdzono, że hiponatremia zwiększała ryzyko złamań o 100%, szczególnie szyjki kości udowej (OR = 2,00; 95% CI: 1,43–2,81) [38]. W metaanalizie 26 badań klinicznych przeprowadzonej przez Murthy i wsp. wykazano, że hiponatremia zwiększała ryzyko złamań we wszystkich lokalizacjach o 134% (OR 2,34; 95% CI: 1,86–2,96) [39].

W przypadku hiponatremii głębokiej oprócz zaburzeń postrzegania i koordynacji ruchowej mogą wystąpić nudności i wymioty, splątanie, ból głowy, nieprawidłowa i głęboka senność, drgawki, a także śpiączka [21, 22, 37]. Biorąc pod uwagę wspomniane wyżej objawy hiponatremii oraz ryzyko powikłań i zgonu, a także fakt, że zaburzenie to może nawracać [40], ważne jest dokładne poznanie patogenety tych zaburzeń gospodarki sodowej. Umożliwi to podjęcie skutecznego leczenia i zapobiegania nawrotom.

Patogeneza i diagnostyka

Z patofizjologicznego punktu widzenia przyczyny hiponatremii grupuje się według osmolarności osocza oraz stanu nawodnienia chorego [41]. W tabeli 1 podsumowano najczęstsze sytuacje predysponujące do wystąpienia hiponatremii, natomiast na rycinie 5 przedstawiono schemat postępowania diagnostycznego zależnie od osmolarności osocza oraz stanu nawodnienia chorego.

Częstość występowania różnych postaci hiponatremii ocenili Fenske i wsp. [42] w badaniu obejmującym 121 chorych przyjętych do szpitala z natremią poniżej 130 mmol/l. Wykazano, że u 35% występował zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion*), u 32% — hiponatremia przebiegająca z odwodnieniem, u 20% — hiponatremia przebiegająca z przewodnieniem, u 7% hiponatremia była spowodowana tiazydowymi lub tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi (TIH, *thiazide-induced hyponatremia*),



Rycina 5. Algorytm diagnostyczny hiponatremii; SIADH (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion*) — zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny; TIH (*thiazide-induced hyponatremia*) — hiponatremia spowodowana tiazydowym lub tiazydopodobnym lekiem moczopędnym

Tabela 1. Przyczyny hiponatremii (opracowano na podstawie [1, 23])

Hiponatremia z klinicznymi cechami odwodnienia	Hiponatremia z prawidłowym stanem nawodnienia	Hiponatremia z klinicznymi cechami przewodnienia
Utrata soli i wody przez nerki: <ul style="list-style-type: none"> • pętlowe leki moczopędne • diureza osmotyczna (w glukozurii, w przypadku leczenia mannitolem) • nerkowy zespół utraty soli • niedoczynność kory nadnerczy 	Zwiększenie reabsorpcji wody w cewce proksymalnej <ul style="list-style-type: none"> • niedoczynność tarczycy Zmniejszenie wydalania wody przez cewkę dystalną i zbiorczą <ul style="list-style-type: none"> • zespół nadmiernego wydzielania wazopresyny (SIADH, <i>syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion</i>) • niedoczynność kory nadnerczy 	Zwiększenie reabsorpcji w cewce proksymalnej i zmniejszenie wydalania wody w dystalnej części nefronu: <ul style="list-style-type: none"> • przewlekła niewydolność serca • marskość wątroby • zespół nerczycowy
Utrata soli i wody przez przewód pokarmowy: <ul style="list-style-type: none"> • biegunka • wymioty • niedrożność jelit 	Zmniejszenie wydalania wolnej wody w dystalnej części nefronu: <ul style="list-style-type: none"> • tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne • sok ze skrzypu polnego 	
Utrata soli i wody przez skórę: <ul style="list-style-type: none"> • oparzenia 		
Przemieszczenie płynów do tzw. trzeciej przestrzeni	Tak zwana hiponatremia maratończyków	

u 4% — pierwotną polidypsją, a u 2% — niedoczynnością kory nadnerczy [42].

Hiponatremia z hiperosmolarnością osocza

Współwystępowanie hiponatremii i osmolarności osocza większej niż 295 mOsm/kg H₂O wynika z przemieszczenia wody do osocza z wnętrza komórek i może wystąpić u chorych ze znaczną hiperglikemią lub po zastosowaniu mannitolu. U chorych z glikemią mniejszą lub równą 400 mg/dl natremia ulega zmniejszeniu o 1,6 mmol/l przy zwiększaniu glikemii o każde 100 mg/dl. U chorych z glikemią przekraczającą 400 mg/dl natremia ulega zmniejszeniu o 2,4 mmol/l przy zwiększaniu glikemii o każde 100 mg/dl [1]. Leczenie hiponatremii z hiperosmolarnością osocza polega na zmniejszeniu osmolarności osocza, na przykład poprzez leczenie hipoglikemizujące w przypadku hiperglikemii [1].

Hiponatremia z hipoosmolarnością osocza (tzw. hiponatremia prawdziwa)

Hiponatremia przebiegająca z osmolalnością osocza mniejszą niż 280 mOsm/kg H₂O może wynikać jedynie z rozcieńczenia osocza lub być hiponatremią prawdziwą niewynikającą jedynie z rozcieńczenia osocza. W pierwszym przypadku stwierdza się hiponatremię i osmolarność moczu mniejszą lub równą 100 mOsm/kg H₂O. Taka postać hiponatremii może występować u chorych z polidypsją psychogenną (w diecie typowej dla Europy i Stanów Zjednoczonych podaż wody > 16 l/d. może prowadzić do hiponatremii). Hiponatremia wynikająca z polidypsji psychogennej występuje u 7% chorych na schizofrenię. Hipo-

natremia wynikająca jedynie z rozcieńczenia osocza może wystąpić również u osób poddających się w sposób przewlekły tak zwanemu opilstwu piwnemu (*beer potomania*). W patogenezie hiponatremii spowodowanej opilstwem piwnym uczestniczą niedożywienie (dieta uboga w sól i białko), wyniszczenie oraz duże ilości spożywanego alkoholu. Czynniki te prowadzą do ograniczenia proteolizy, czego efektem jest zmniejszenie ilości substancji rozpuszczonych w osoczu, tj. zmniejszenie osmolalności osocza. Zmniejszenie ilości substancji rozpuszczonych docierających do nerek (tj. zmniejszenie ładunku osmotycznego) powoduje zmniejszenie wydalania wody i w konsekwencji hiponatremię wynikającą jedynie z rozcieńczenia osocza [43]. Hiponatremia wynikająca jedynie z rozcieńczenia osocza może także wystąpić u osób stosujących przewlekłe dietę z małą zawartością elektrolitów (tzw. dietę herbaciano-sucharkową) [1].

W drugim przypadku — hiponatremii prawdziwej niewynikającej jedynie z rozcieńczenia osocza — obserwuje się osmolarność moczu większą niż 100 mOsm/kg H₂O. U takich chorych należy ocenić w badaniu klinicznych stan nawodnienia chorego. Hiponatremia prawdziwa niewynikająca jedynie z rozcieńczenia osocza, jak nadmieniono wyżej, może przebiegać ze zmniejszoną, prawidłową lub zwiększoną zawartością wody w ustroju ocenianą w badaniu klinicznych chorego [24]. Przyczyny hiponatremii prawdziwej niewynikającej jedynie z rozcieńczenia osocza przedstawiono w tabeli 1.

W hiponatremii przebiegającej z odwodnieniem dochodzi do proporcjonalnie większej utraty elektrolitów niż wody. Natriureza wynosi mniej niż 30 mmol/l gdy utrata

Tabela 2. Przyczyny zespołu nadmiernego wydzielania wazopresyny (opracowano na podstawie [21])

Choroby nowotworowe	Choroby układu oddechowego	Choroby układu nerwowego	Leki	Inne przyczyny
Nowotwory płuc	Zakażenia	Zakażenia:	Przeciwdepresyjne:	Wrodzone:
Nowotwory jamy istnej i gardła	• bakteryjne zapalenie płuc	• zapalenie mózgu	• wybiórcze inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny	• mutacje receptora V2
Nowotwory przewodu pokarmowego:	• wirusowe zapalenie płuc	• zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	• trójpierścieniowe	• wazopresyny
• żołądka	• ropień płuca	• ropień mózgu	• inhibitory MAO	Idiopatyczne
• dwunastnicy	• gruźlica	• gorączka Gór Skalistych	• wenlafaksyna	Przemijające:
• trzustki	• aspergiloza	• AIDS	Przeciwdrgawkowe:	• hiponatremia związana z wysiłkiem fizycznym
Nowotwory układu moczowo-płciowego:	Astma	Choroby naczyniowe:	• karbamazepina	• znieczulenie ogólne
• moczowodu	Mukowiscydoza	• krwiał podtwardówkowy	• oksakarbamazepina	• nudności
• pęcherza moczowego	Niewydolność oddechowa	• krwiał podpajęczynówkowy	• walproinian sodu	• ból
• gruczołu krokowego		• udar mózgu	• lamotrygina	• stres
• endometrium		• uraz głowy	Przeciwpowodujące:	• porfirię ostrą przerywaną
• grasiczak		Inne:	• fenotiazidy	
• chłoniaki		• guzy mózgu	• butyrofenony	
Mięśniaki:		• wodogłowie	Przeciwnowotworowe:	
• mięsak Ewinga		• zakrzepica zatok żylnych	• alkaloidy Vinca	
• neuroblastoma drogi węchowej		• stwardnienie rozsiane	• związki platyny	
		• zespół Guillaina-Barrégo	• ifosfamid	
		• zespół Shy'a-Dragera	• melfalan	
		• <i>delirium tremens</i>	• cyklofosfamid	
			• metotreksat	
			• entostatyna	

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

sodu nie jest spowodowana jego nadmierną eliminacją z moczem i gdy chory nie stosuje leków moczopędnych [1]. Z kolei hiponatremia z prawidłowym stanem nawodnienia jest spowodowana upośledzeniem wydalania tak zwanej czystej (tj. pozbawionej elektrolitów) wody przez nerki. Obserwuje się zwiększoną zawartość wody w ustroju przy jednocześnie prawidłowej zawartości sodu w ustroju [1, 24]. W diagnostyce hiponatremii przebiegającej z prawidłowym nawodnieniem należy wykluczyć niedoczynność tarczycy (hiponatremia występuje u 4–14% chorych z niedoczynnością tarczycy) oraz niedoczynność kory nadnerczy [1, 44–46]. Następnie należy przeprowadzić także diagnostykę w kierunku SIADH (kryteria diagnostyczne SIADH obejmują: efektywną osmolalność osocza wynoszącą < 275 mOsm/kg H₂O, osmolalność moczu > 100 mOsm/kg H₂O, normowolemię w badaniu klinicznym, stężenie sodu w moczu > 30 mmol/l przy prawidłowym spożyciu sodu i wody w diecie, niewystępowanie niewydolności kory nadnerczy, niedoczynności tarczycy i przysadki oraz niewydolności nerek, a także niestosowanie w ostatnim czasie tiazydowych lub tiazydopodobnych leków moczopędnych) [21, 47]. W tabeli 2 przedstawiono przyczyny SIADH. Kolejną przyczyną hiponatremii przebiegającej z prawidłowym stanem nawodnienia może być tak zwana hiponatremia maratończyków spowodowana pobudze-

niem wydzielania wazopresyny przez wysiłek fizyczny i ból oraz przyjmowaniem dużych objętości płynów z niewielką zawartością sodu, tj. tak zwanych napojów izotonicznych podczas dużego wysiłku fizycznego [1, 24]. Inna szczególnie istotna u chorych z nadciśnieniem tętniczym przyczyna hiponatremii przebiegającej z prawidłowym nawodnieniem to TIH [23]. Tę postać hiponatremii omówiono szczegółowo w kolejnej części artykułu.

W przypadku hiponatremii przebiegającej z przewodnieniem przyczyną jest nadmierna podaż hipotonicznych płynów i/lub upośledzenie wydalania tak zwanej czystej (tj. pozbawionej elektrolitów) wody przez nerki. Obserwuje się zwiększenie zawartości wody i sodu w ustroju [1].

Podsumowując, hiponatremia może mieć wiele przyczyn, natomiast u podłoża ich wszystkich leży zaburzenie gospodarki wodnej ustroju.

Hiponatremia spowodowana tiazydowymi lub tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi

Hiponatremię spowodowaną stosowaniem tiazydowych lub tiazydopodobnych leków moczopędnych po raz pierwszy opisano 35 lat temu [48]. Jest to hiponatremia przebiegająca klinicznie z normowolemią (tzn. u tych chorych nie stwierdza się klinicznych cech przewodnienia, ani odwodnienia) stanowiącą istotne kliniczne

powikłanie, które może wystąpić podczas stosowania tiazydowych lub tiazydopodobnych leków moczopędnych. Należy zaznaczyć, że TIH nie stanowi jedynej przyczyny hiponatremii mogącej wystąpić u chorych stosujących tiazydowe lub tiazydopodobne leki moczopędne [23]. Wyniki przedstawionych poniżej badań klinicznych wskazują, że hiponatremię często się obserwuje u chorych stosujących te leki.

Epidemiologia i czynniki ryzyka TIH

Częstości TIH, jak dotąd, dokładnie nie określono. W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w latach 1992–2002 wśród chorych leczonych w poradniach lekarzy medycyny ogólnej w Wielkiej Brytanii oceniono częstość występowania hiponatremii u chorych stosujących tiazydowe lub tiazydopodobne leki moczopędne. Badaniem objęto 950 chorych stosujących te leki i wykazano, że u 13,7% z nich wystąpiła hiponatremia. Stwierdzono ponadto, że częstość występowania hiponatremii zwiększa się z wiekiem badanych chorych [49]. W badaniu klinicznym znanym pod akronimem SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) stwierdzono hiponatremię u 4,1% chorych leczonych chlortalidonem (w dawkach 12,5 lub 25 mg/d.) [50]. W retrospektywnym badaniu (okres obserwacji do 10 lat), służącym ocenie ryzyka wystąpienia hiponatremii u chorych z nadciśnieniem tętniczym obejmującym 220 chorych stosujących tiazydowe leki moczopędne i 2393 chorych ich niestosujących, hiponatremię wykazano u 30% chorych stosujących te leki. Uzyskane wyniki pozwoliły stwierdzić, że u chorych stosujących tiazydowe leki moczopędne ryzyko wystąpienia hiponatremii było o 61% wyższe (RR = 1,61; 95% CI: 1,15–2,25) [51]. W badaniu opublikowanym przez Bissram i wsp. [52], obejmującym 47 chorych przyjętych do szpitala z powodu natremii wynoszącej mniej niż 134 mmol/l, stwierdzono, że u 26% z nich przyczyną hiponatremii były tiazydowe leki moczopędne [52]. Częstość występowania hiponatremii zwiększa się z wiekiem chorych stosujących tiazydowe lub tiazydopodobne leki moczopędne. W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Rotterdamie, obejmującym 5179 osób, stwierdzono, że wśród badanych w wieku 55–64 lat hiponatremia występowała u 6,1%, z kolei u osób w wieku 65–74 lat — u 5,9%, natomiast wśród osób w wieku powyżej 75 lat — u 11,6% z nich. W tym badaniu stwierdzono ponadto, że ryzyko wystąpienia hiponatremii u chorych stosujących tiazydowe lub tiazydopodobne leki moczopędne było znamienne wyższe niż u chorych niestosujących tych leków (RR = 4,95; 95% CI: 4,12–5,96)

[53]. W badaniu autorstwa Cumming i wsp. [54] wykazano, że tiazydowe leki moczopędne były przyczyną wystąpienia hiponatremii u 76% chorych w podeszłym wieku ze złamaniami osteoporotycznymi.

Zapewne u części chorych uczestniczących w wyżej opisanych badaniach, u których stwierdzono hiponatremię podczas stosowania tiazydowych lub tiazydopodobnych leków moczopędnych, przyczyną hiponatremii była TIH.

Z klinicznego punktu widzenia istotne jest ustalenie, czy występuje różnica w ryzyku wystąpienia TIH podczas stosowania tiazydowego lub tiazydopodobnego leku moczopędnego. W metaanalizie 12 badań klinicznych (5 badań dotyczących hydrochlorotiazydu *vs.* indapamid i 7 badań dotyczących hydrochlorotiazydu *vs.* chlortalidon) przeprowadzonej przez Liang i wsp. [55] nie wykazano różnic ryzyka wystąpienia hiponatremii podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych w porównaniu z tiazydopodobnymi (średnia różnica: –0,14; 95% CI: od –0,57 do 0,30). W metaanalizie 9 badań, przeprowadzonej przez Dineva i wsp. w 2019 roku [56], nie stwierdzono różnic w częstości występowania hiponatremii u chorych stosujących hydrochlorotiazyd lub chlortalidon.

Na podstawie wyników badań klinicznych określono czynniki predysponujące do wystąpienia TIH. W metaanalizie 43 badań klinicznych przeprowadzonej przez Barber i wsp. [57] i obejmującej 3269 chorych z TIH wykazano, że czynnikami predysponującymi do TIH były podeszły wiek i mała masa ciała chorych. Z kolei w badaniu Huang i wsp. [58], obejmującego 48 chorych z TIH i 211 chorych z prawidłową natremią leczonych tiazydowymi lub tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi, dokonano charakterystyki wskaźników klinicznych i genetycznych badanych osób. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że chorymi, u których częściej wystąpiła TIH, były osoby starsze ($p < 0,001$; iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 1,13; 95% CI: 1,08–1,19) oraz kobiety ($p = 0,008$; OR = 4,49; 95% CI: 1,54–13,11). Udowodniono ponadto, że niektóre polimorfizmy genu *KCNJ1* (gen kanałów potasowych ROMK silnie ulegających ekspresji w komórkach nabłonka części grubościennej wstępującej pętli Henlego oraz w cewce zbiorczej nefronu) znamienne zwiększały ryzyko wystąpienia TIH ($p = 0,03$; OR = 5,75; 95% CI: 1,25–26,45) [58]. W badaniu Ware i wsp. [59] wykazano znamienne wiązanie między polimorfizmem pojedynczego nukleotydu w obrębie genu *SLCO2A1* (A396T) kodującego transporter prostaglandyn (PGT, *prostaglandin transporter*) a ryzykiem wystąpienia TIH (OR = 3,33; $p = 0,0005$). Do innych czynników ryzy-

ka TIH zalicza się hipokaliemię oraz początek stosowania tiazydowych lub tiazydopodobnych leków moczopędnych w okresie lata [57, 60–63].

Obraz kliniczny, kryteria diagnostyczne i zapobieganie TIH

W cytowanej uprzednio metaanalizie autorstwa Barber i wsp. [57] wykazano, że u chorych stosujących tiazydowe lub tiazydopodobne leki moczopędne TIH występuje najczęściej, bo w 50–90% przypadków, podczas pierwszych 19 dni od rozpoczęcia leczenia (95% CI: 7,9–30 dni). Należy jednak podkreślić, że TIH może wystąpić w każdym czasie podczas stosowania tiazydowych lub tiazydopodobnych leków moczopędnych. W badaniu Friedman i wsp. [64] wykazano, że u chorych podatnych na TIH natremia ulega zmniejszeniu kilka godzin po podaniu tiazydowego lub tiazydopodobnego leku moczopędnego, a TIH może wystąpić w ciągu pierwszych 48 godzin leczenia. Należy również podkreślić, że TIH nawraca po ponownym zastosowaniu tiazydowego lub tiazydopodobnego leku moczopędnego. Ponadto każdy tiazydowy lub tiazydopodobny lek moczopędny może wywołać TIH (opisano przypadki TIH podczas leczenia hydrochlorotiazylem, bendofluazydem, indapamidem i chlortalidonem). Zaobserwowano, że TIH częściej występuje podczas stosowania dużych dawek tiazydowego lub tiazydopodobnego leku moczopędnego, ale u około 10% chorych TIH spowodowana była stosowaniem hydrochlorotiazylu w dawce 12,5 mg [57, 60–63].

Hiponatremia spowodowana tiazydowymi lub tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi zwykle ma charakter hiponatremii głębokiej. W metaanalizie Barber i wsp. [57] stwierdzono, że średnie stężenie sodu w surowicy chorych z TIH wynosiło 116,4 mmol/l (95% CI: 113,4–119,5 mmol/l). Zmniejszonej natremii towarzyszyła hipokaliemia ($[K^+] = 3,3$; 95% CI: 3,0–3,5). W tej samej metaanalizie zauważono, że do najczęstszych objawów występujących u chorych z TIH należały: objawy neurologiczne (51%), upadki (48%), zmęczenie (46%), słabość (45%), dezorientacja (44%), nudności (36%) [57].

Kryteria diagnostyczne TIH obejmują prawidłowy stan nawodnienia w badaniu przedmiotowym (bez cech przewodnienia lub odwodnienia), zwiększenie obniżonej natremii po zaprzestaniu stosowania tiazydowego lub tiazydopodobnego leku moczopędnego (o 3 mmol/l po 1 dobie lub o 5 mmol/l po 2 dobach), niewystępowanie zwiększenia obniżonej natremii w razie kontynuacji stosowania tiazydowego lub tiazydopodobnego leku moczopędnego oraz niewystępowanie nawrotu hiponatremii po zaprze-

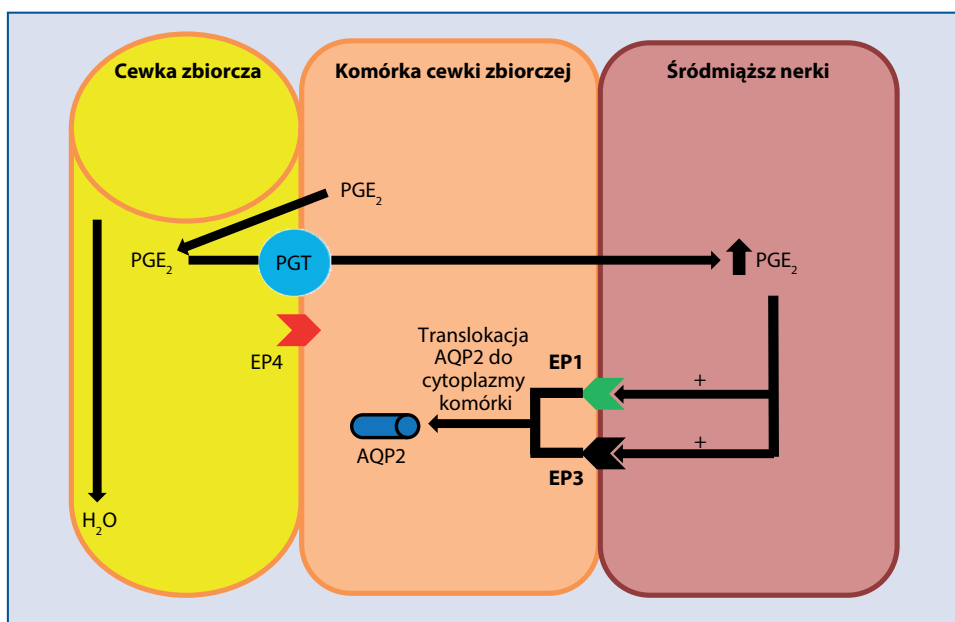
staniu stosowania tiazydowego lub tiazydopodobnego leku moczopędnego [60].

W celu zapobiegania TIH należy monitorować objawy jej wystąpienia, a także edukować chorego w tym zakresie. Chorzy leczeni tiazydowymi lub tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi powinni zostać poinformowani o objawach TIH i konieczności pilnej wizyty lekarskiej w przypadku ich wystąpienia. Co więcej, należy zalecać unikanie nadmiernej podaży wody (t.j. > 2,5 l/dobę) przez chorych leczonych tiazydowymi lub tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi. U chorych, u których w przeszłości wystąpiła TIH, nie należy stosować tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych. Jeżeli niezbędne jest stosowanie leku moczopędnego, to należy wybrać pętłowy lek moczopędny. U chorych stosujących tiazydowe lub tiazydopodobne leki moczopędne zaleca się oznaczanie natremii co najmniej po 2–3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie co najmniej raz w roku [22, 60, 62, 63].

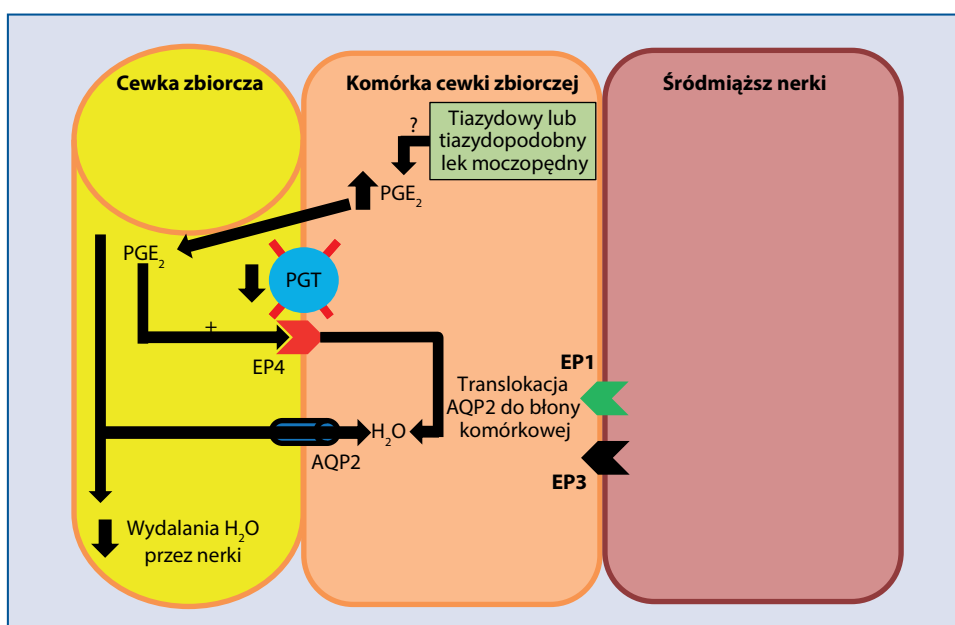
Patogeneza TIH

Patogeneza TIH nie została w pełni poznana. W przebiegu TIH stwierdza się nasilone wchłanianie zwrotne wody w cewkach zbiorczych nefronu, zmniejszenie wydalania wolnej wody, nasilenie translokacji ku błonie komórkowej akwaporyny 2 (AQP2, *aquaporin 2*) oraz zwiększenie masy ciała spowodowane zwiększeniem zawartości wody w ustroju. Ponadto obserwuje się zwiększenie wydalania prostaglandyny E_2 (PGE_2) z moczem. U około 50% chorych z TIH stwierdza się zmniejszoną aktywność PGT w cewkach zbiorczych spowodowaną mutacją genu *SLCO2A1* [25, 58, 60, 61, 64–66].

W warunkach fizjologii PGE_2 jest wydzielana do śródmiąższu nerki i do światła cewki zbiorczej pod wpływem zwiększenia wolemii. Ze światła cewki zbiorczej PGE_2 ponownie jest transportowana do wnętrza komórki cewki dzięki PGT i dalej do śródmiąższu nerki również przy udziale tego transportera. Następnie, na drodze autokrynej, PGE_2 pobudza receptor typu 1 prostaglandyny E_2 (EP1, *prostaglandin E_2 receptor 1*) i receptor typu 3 prostaglandyny E_2 (EP3, *prostaglandin E_2 receptor 3*) zlokalizowane na błonie skierowanej do śródmiąższu nerki (abluminalnej) komórek cewek zbiorczych, prowadząc do zmniejszenia ilości AQP2 w błonie luminalnej tych komórek. Wynikiem działania PGE_2 w warunkach fizjologicznych, jest zatem zwiększenie diurezy i zmniejszenie wolemii (ryc. 6) [23, 65].



Rycina 6. Fizjologiczna rola prostaglandyny E₂ (PGE₂, prostaglandin E₂) w regulacji wolemii; AQP2 (aquaporin 2) — akwaporyna 2; EP1 (prostaglandin E₂ receptor 1) — receptor typu 1 prostaglandyny E₂; EP3 (prostaglandin E₂ receptor 3) — receptor typu 3 prostaglandyny E₂; EP4 (prostaglandin E₂ receptor 4) — receptor typu 4 prostaglandyny E₂; PGT (prostaglandin transporter) — transporter prostaglandyn



Rycina 7. Patogeneza hiponatremii wywołanej tiazydowymi lub tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi, spowodowanej mutacją genu transportera prostaglandyn oraz ich nasilonym wytwarzaniem w komórce cewki zbiorczej nefronu; AQP2 (aquaporin 2) — akwaporyna 2; EP1 (prostaglandin E₂ receptor 1) — receptor typu 1 prostaglandyny E₂; EP3 (prostaglandin E₂ receptor 3) — receptor typu 3 prostaglandyny E₂; EP4 (prostaglandin E₂ receptor 4) — receptor typu 4 prostaglandyny E₂; PGE₂ (prostaglandin E₂) — prostaglandyna E₂; PGT (prostaglandin transporter) — transporter prostaglandyn

U chorych z mutacją genu *SLCO2A1* po podaniu tiazydowego lub tiazydopodobnego leku moczopędnego PGE₂ nie jest skutecznie przenoszona przez PGT, a także prawdopodobnie pod wpływem tych leków zwiększa się jej wytwarzanie w komórkach cewek zbiorczych. W świetle cewki zbiorczej PGE₂ pobudza receptory EP4,

powodując zwiększenie w tych komórkach wytwarzania cyklicznego adenosinomonofosforanu (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*), co prowadzi do nasilenia przemieszczania AQP2 do luminalnej błony komórek cewek, czego skutkiem jest zwiększenie resorpcji wody (ryc. 7) [23, 65].

U znacznej części chorych z TIH dochodzi zatem do nadmiernej reabsorpcji wody, prowadzącej do głębokiej hiponatremii z towarzyszącą hipokaliemią [23, 65]. Warto zauważyć, że komórki, w których ekspresji klinicznej ulega mutacja genu transportera PGT (cewka zbiorcza), znajdują się w innej części nefronu niż punkt uchwytu tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych (cewka dalsza) [23].

Leczenie hiponatremii

W leczeniu hiponatremii należy stosować się do wytycznych *European Renal Best Practice* (ERBP) [21]. W przypadku wystąpienia ostrej hiponatremii z objawami uszkodzenia OUN (tj. zaburzeniami postrzegania i koordynacji ruchowej, nudnościami i wymiotami, splątaniem, bólem głowy, nieprawidłową i głęboką sennością, drgawkami, a także śpiączką) zaleca się niezwłoczne podanie dożylnie 150 ml 3-procentowego hipertonicznego roztworu NaCl w ciągu 20 minut, a następnie oznaczenie stężenia sodu w osoczu. Celem leczenia jest zwiększenie natremii o 5 mmol/l. Należy podawać kolejne dożylnie wlewy 150 ml 3-procentowego roztworu NaCl aż do osiągnięcia zwiększenia stężenia sodu w osoczu o 5 mmol/l [21].

W sytuacji zwiększenia natremii o 5 mmol/l w pierwszej godzinie i poprawy klinicznej stanu chorego zaleca się zaprzestanie podawania dożylnego hipertonicznego roztworu NaCl. Zwiększenie natremii w pierwszych 24 godzinach leczenia nie może przekroczyć 10 mmol/l, a w kolejnych dobach — 8 mmol/l/dobę, aż do uzyskania docelowej natremii 130 mmol/l. Należy oznaczać stężenie sodu w osoczu po 6 i 12 godzinach, a następnie w trakcie leczenia raz dziennie, aż do uzyskania stabilnego stężenia sodu w osoczu [21].

W sytuacji zwiększenia natremii o 5 mmol/l w pierwszej godzinie i braku poprawy klinicznej chorego zaleca się dalsze dożylnie podawanie hipertonicznego roztworu NaCl, aby uzyskać dodatkowe zwiększenie natremii o 1 mmol/l/h. W sytuacji zmniejszenia objawów klinicznych lub łącznego zwiększenia natremii o 10 mmol/l, a także w sytuacji gdy stężenie sodu w osoczu wyniesie 130 mmol/l, należy zaprzestać dożylną podaż hipertonicznego 3-procentowego roztworu NaCl. W razie utrzymywania się objawów uszkodzenia OUN niezbędne jest poszerzenie diagnostyki w poszukiwaniu innych, poza hiponatremią, możliwych przyczyn powyższych objawów klinicznych. Stężenie sodu w osoczu należy oznaczać co 4 godziny w trakcie dożylniej podażi 3-procentowego roztworu NaCl [21].

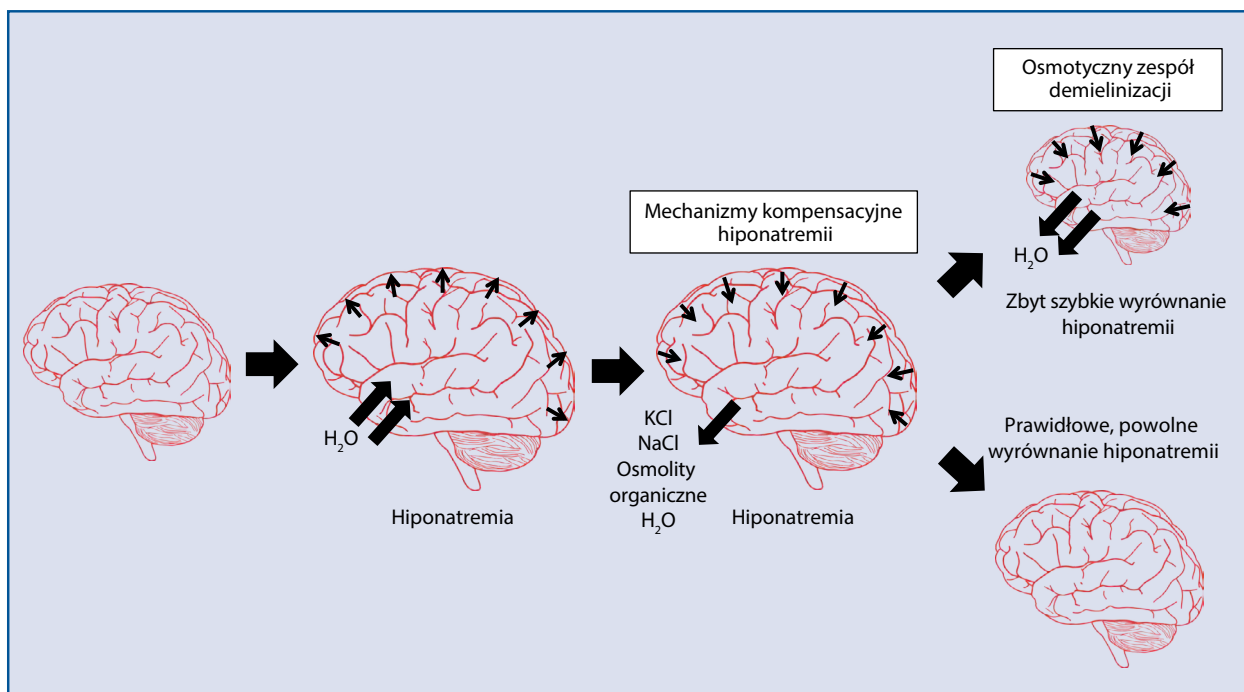
U chorych z ostrą hiponatremią z objawami uszkodzenia OUN konieczne jest wstrzymanie przyjmowania wszelkich leków, które mogą się przyczyniać do hiponatremii lub ją pogłębiać [21].

W przypadku ostrej hiponatremii bez objawów uszkodzenia OUN należy wykluczyć przedlaboratoryjny błąd oznaczenia, tj. hiponatremię rzekomą oraz hiponatremię przebiegającą z hiperosmolalnością osocza. W miarę możliwości należy zaprzestać stosowania leków lub płynów, które mogą powodować zmniejszenie stężenia sodu w osoczu. Zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie diagnostyki hiponatremii i wdrożenie leczenia przyczynowego [21].

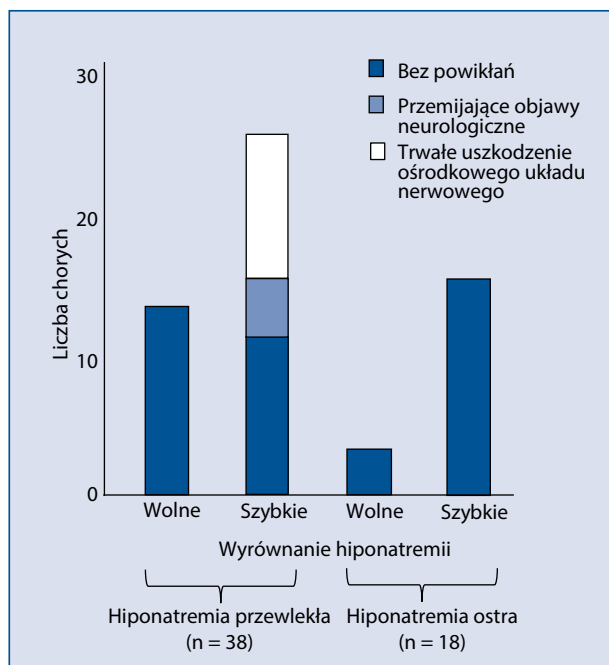
W przypadku przewlekłej hiponatremii należy zaprzestać podawania płynów, leków i wyeliminować działanie innych czynników, które mogą pogłębiać hiponatremię. Zaleca się leczenie przyczynowe tego stanu. W łagodnej hiponatremii nie zaleca się intensywnego leczenia służącego wyłącznie zwiększeniu stężenia sodu w osoczu (tj. dożylnego podawania 3-proc. roztworu NaCl). W umiarkowanej lub głębokiej hiponatremii zaleca się unikanie zwiększenia stężenia sodu w osoczu powyżej 10 mmol/l w pierwszej dobie i ponad 8 mmol/l/dobę w kolejnych dniach. W umiarkowanej lub głębokiej hiponatremii zaleca się oznaczanie stężenia sodu w osoczu co 6 godzin, aż do momentu osiągnięcia 130 mmol/l [21].

U chorych ze SIADH w ramach leczenia pierwszego wyboru sugeruje się zalecanie ograniczania objętości przyjmowanych płynów. W razie nieskuteczności takiego postępowania należy stosować preparaty mocznika [21]. Dzienna dawka mocznika powinna wynosić od 0,25 do 0,50 g/kg mc. Aby zmniejszyć gorzki smak mocznika, należy dodać substancje słodzące. Można zastosować proszek o składzie: mocznik 10 g + wodorowęglan sodu 2 g + kwas cytrynowy 1,5 g + sacharoza 200 mg/saszetkę. Tak przygotowaną saszetkę należy rozpuścić przed spożyciem w 50–100 ml wody [21].

Zbyt szybkie zwiększenie osmolalności osocza (determinowanej głównie przez zwiększenie natremii) prowadzi do przemieszczenia wody z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do osocza i do zmniejszania objętości komórek (w tym komórek w OUN) i w konsekwencji do osmotycznego zespołu demielinizacji (ryc. 8). Objawami tego zespołu są: dysfagia, dysartria, zaburzenia zachowania, drgawki, porażenie czterokończynowe, śpiączka (ryc. 9). Do czynników ryzyka predysponujących chorego do rozwoju osmotycznego zespołu demielinizacji należą niewydolność wątroby, alkoholizm, niedożywienie, a także



Rycina 8. Patogeneza obrzęku mózgu w przebiegu hiponatremii i osmotycznego zespołu demielinizacji w przebiegu zbyt szybkiej korekcji hiponatremii



Rycina 9. Prawidłowe (powolne) i nieprawidłowe (zbyt szybkie) wyrównywanie natremii a występowanie powikłań neurologicznych u chorych z hiponatremią (na podstawie [67])

hipokaliemia. Osmotyczny zespół demielinizacji prowadzi zazwyczaj do śmierci [1, 20].

W przypadku zbyt szybkiego korygowania natremii zaleca się interwencję w celu ponownego zmniejszenia

stężenia sodu w osoczu, jeżeli zwiększa się ono powyżej 10 mmol/l w pierwszej dobie lub ponad 8 mmol/l/dobę w kolejnych dniach. Należy rozważyć rozpoczęcie wlewu dożylnego płynu bezelektrolitowego (np. roztworu glukozy) w dawce 10 ml/kg mc. przez godzinę [21].

HIPERNATREMIA

Definicja, podział i epidemiologia

Hipernatremię rozpoznaje się wtedy, gdy stężenie sodu w osoczu jest większe niż 145 mmol/l [1]. Podział hipernatremii opiera się na ocenie zasobów wody w ustroju i na tej podstawie wyróżnia się:

- hipernatremię przebiegającą z odwodnieniem — spowodowaną pozanerkową lub nerkową utratą płynów lub niedostateczną podażą wody;
- hipernatremię przebiegającą z przewodnieniem — spowodowaną nadmierną podażą sodu (w diecie, w postaci wlewów roztworów sodu podczas wyrównywania hiponatremii lub kwasicy);
- hipernatremię przebiegającą z prawidłowym nawodnieniem — spowodowaną umiarkowaną nasiloną utratą płynów drogą pozanerkową lub przez nerki.

Hipernatremia ma charakter ostry, gdy rozwija się w czasie krótszym niż 48 godzin, a stężenie sodu w osoczu przekracza 160 mmol/l. Hipernatremia przewlekła nato-

miast trwa więcej niż 3 doby, a stężenie sodu w osoczu zazwyczaj nie przekracza 160 mmol/l [3].

Hipernatremia nie jest często występującym zaburzeniem elektrolitowym. Częstość jej występowania jest mniejsza niż częstość hiponatremii. W badaniu przeprowadzonym przez Imai i wsp. [68], obejmującym 12 598 chorych, którzy zgłosili się na szpitalny oddział ratunkowy, oceniano częstość występowania hipernatremii. Wykazano, że hipernatremia wystąpiła u 1,8% chorych, przy czym częstość ta była istotnie większa u osób w wieku podeszłym (tj. > 65 r.ż.) niż w grupie osób młodszych (2,6% vs. 0,7%; $p < 0,001$) [68]. W innym badaniu obejmującym 10 558 chorych ze szpitalnego oddziału ratunkowego, Imai i Shibagaki wykazali [69], że hipernatremia częściej występowała u chorych z przewlekłą chorobą nerek (2,0% vs. 0,7%; $p = 0,003$). W badaniu Lopes i wsp. [70] oceniano częstość występowania hipernatremii u chorych leczonych na oddziale chorób wewnętrznych. Badaniem objęto 1945 hospitalizowanych chorych. Wykazano, że hipernatremia ($[Na^+] \geq 150$ mmol/l) wystąpiła u 49 osób (2,5%) [70].

Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia hipernatremii należą przede wszystkim podeszły wiek ($p < 0,001$) [70], a także wentylacja mechaniczna ($p < 0,001$) [71] oraz zaburzenia świadomości i odżywianie wyłącznie pozajelitowe [3]. Wystąpienie hipernatremii wpływa niekorzystnie na rokowanie chorych. W cytowanym uprzednio badaniu przeprowadzonym przez Lopes i wsp. [70] wykazano, że hipernatremia wydłużała czas hospitalizacji o 11 dni ($p = 0,004$). W badaniu autorstwa Lombardi i wsp. [72] analizowano wpływ wystąpienia hipernatremii na ryzyko śmierci u chorych hospitalizowanych. Wykazano, że hipernatremia wiązała się ze znacznie wyższym ryzykiem zgonu podczas pobytu w szpitalu (HR = 5,12; 95% CI: 3,94–6,65; $p < 0,001$) [72]. W badaniu Madsen i wsp. [73], obejmującym 7317 chorych ze złamaniem szyjki kości udowej, wykazano, że częstość występowania hipernatremii wynosiła 1,7%. Ponadto stwierdzono, że hipernatremia znamienne zwiększała ryzyko śmierci w okresie 30 dni od rozpoznania (HR = 1,71; 95% CI: 1,08–2,70; $p = 0,02$) [73]. W metaanalizie 14 badań klinicznych przeprowadzonej przez Sun i wsp. [74] i obejmującej 365 103 chorych oceniano wpływ hipernatremii na śmiertelność. Wykazano, że hipernatremia znamienne zwiększała ryzyko zgonu podczas hospitalizacji (RR = 1,86; 95% CI: 1,57–2,20) [74].

Atila i wsp. [75] ocenili wpływ hipernatremii na rokowanie chorych z COVID-19. Badaniem objęto 172 chorych z COVID-19. Wykazano, że hipernatremia zwiększała ryzyko śmierci w okresie 30 dni (HR = 11,5; 95% CI: 5,00–26,43;

$p < 0,001$). Co więcej, hipernatremia zwiększała ryzyko hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, wydłużała czas hospitalizacji, a także zwiększała ryzyko konieczności wdrożenia wentylacji mechanicznej [75].

Podsumowując, hipernatremia nie jest częstym zaburzeniem elektrolitowym, natomiast jej wystąpienie znacznie pogarsza rokowanie chorych.

Objawy

Objawy hipernatremii zależą od aktualnego stężenia sodu w osoczu oraz szybkości zwiększania stężenia sodu w osoczu. U chorych z hipernatremią mogą wystąpić objawy ze strony układu nerwowego, takie jak: zmiany stanu psychicznego, osłabienie, zwiększona pobudliwość mięśniowo-nerwowa, ogniskowe objawy ubytkowe, śpiączka, drgawki [3]. W hipernatremii przewlekłej często nie stwierdza się żadnych objawów klinicznych [76].

Patogeneza i diagnostyka

Hipernatremia może być spowodowana nadmierną utratą wody. Zawsze przebiega z hiperosmolarnością osocza. W przebiegu hipernatremii dochodzi do przemieszczania wody z komórek do przestrzeni zewnątrzkomórkowej i zmniejszenia objętości płynu wewnątrzkomórkowego. Gdy osmolalność osocza przekracza 275 mOsm/kg H_2O , następuje pobudzenie wydzielania wazopresyny oraz pobudzenie ośrodka pragnienia [1, 3, 76–78]. Mechanizmami biorącym udział w kompensacji hipernatremii są prawidłowe odczuwanie pragnienia oraz wytwarzanie maksymalnie zagęszczonego moczu przez nerki. Innym ważnym mechanizmem chroniącym komórki przez hipertonią jest napływ do tych komórek jonów Na^+ , K^+ i Cl^- i wraz z nimi wody, w wyniku czego zmniejsza się gradient osmotyczny między płynem wewnątrzkomórkowym i zewnątrzkomórkowym, a początkowo odwodnione komórki odzyskują prawidłową wielkość. Hipernatremia pobudza wytwarzanie czynnika transkrypcyjnego TonEBP, który z kolei zwiększa wytwarzanie przez komórkę osmolitów organicznych, takich jak mioinozytol, betaina, tauryna i sorbitol, które zmniejszają gradient osmotyczny [77].

Najczęściej przyczyną hipernatremii jest utrata wody lub płynów hipotonicznych oraz niedostateczna podaż wody przy prawidłowej lub zmniejszonej zawartości sodu w organizmie. Znacznie rzadziej przyczyną hipernatremii może być nadmierna podaż sodu w diecie [1, 3, 76–78]. Przyczyny hipernatremii przedstawiono w tabeli 3 [1, 3, 76, 77, 79].

Tabela 3. Przyczyny hipernatremii (na podstawie [1, 3, 76, 77, 79])

Utrata czystej wody	Utrata płynów hipotonicznych	Niedostateczna podaż wody	Nadmierna podaż sodu	Hipernatremia samoistna
Gorączka	Przez skórę — intensywne pocenie	Osoby nieprzytomne	Nadmiar sodu w diecie niemowląt	Zaburzenie czynności ośrodka regulującego osmolalność osocza w ośrodkowym układzie nerwowym
Nadmierny katabolizm:	Przez przewód pokarmowy — wymioty, biegunka	Małe dzieci	Picie wody morskiej	
• nadczynność tarczycy	Przez nerki:	Nieodczuwanie pragnienia	Zbyt wysokie stężenie sodu w płynie dializacyjnym	
• sepsa	• moczówka prosta centralna			
Leki — waptany	• moczówka nerkowa wrodzona			
	• moczówka nerkowa nabyta			
	• amyloidoza, nerka szpiczakowa, zespół Sjögrena, zwyrodnienie torbielowate nerek, przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek			
	• leki (węglan litu, demeklocyklina, amfoterycyna B, metoksyfluran)			
	• zaburzenia elektrolitowe (hiperkalcemia, hipokaliemia)			
	• diureza osmotyczna			
	• wielomocz po usunięciu przeszkody z dróg moczowych			

Tabela 4. Rodzaje i przyczyny moczówki prostej (na podstawie [3, 80])

Moczówka prosta centralna		Moczówka prosta nerkowa	
Postacie wrodzone	Postacie nabyte	Postacie wrodzone	Postacie nabyte
Postać autosomalna dominująca	Urazy głowy	Mutacja genu receptora V ₂	Choroby nerek:
Postać autosomalna recesywna	Stany po operacji przysadki mózgowej	Mutacja genu kodującego akwaporyny 2	• wielotorbielowate zwyrodnienie nerek
	Guzy mózgu i przerzuty nowotworowe do mózgu		• gąbczastość rdzenia
	Poporodowe uszkodzenie przysadki mózgowej		• nefropatia zaporowa
	Choroby ogólnoustrojowe (sarkoidoza, ziarniniakowate zapalenie naczyń)		• amyloidoza
	Choroby zakaźne (kiła, gruźlica)		• zaawansowana CKD
	Niektóre choroby spichrzeniowe, np. histiocytoza z komórek		Zaburzenia elektrolitowe:
	Langerhansa (choroba Handa-Schüller-Christiana)		• hipokaliemia
	Zespół Gulliana-Barrégo		• hiperkalcemia
	Zapalenie mózgu i opon mózgowych		Leki:
	Naczyniowe choroby mózgu		• lit
			• demeklocyklina
			• gliburyd
			• amfoterycyna
			• foskarnet
			Inne przyczyny:
			• nadużywanie alkoholu
			• niedokrwistość sierpowata

CKD (*chronic kidney disease*) — przewlekła choroba nerek

Podstawą diagnostyki przyczyn hipernatremii jest ocena stanu nawodnienia chorego. Hipernatremia może występować u chorych, u których zawartość sodu w ustroju jest prawidłowa (utrata samej wody przez nerki lub drogą pozanerkową), zmniejszona (utrata płynów hipotonicznych drogą pozanerkową lub niedostateczna podaż płynów) albo zwiększona (nadmierna podaż sodu w diecie lub w postaci wlewów roztworów sodu podczas wyrównywania hiponatremii lub kwasicy). W związku z tym w hipernatremii przestrzeń wodna pozakomórko-

wa może być zmniejszona, prawidłowa lub zwiększona [1, 3, 76–78]. W przypadku hipernatremii z prawidłowym stanem nawodnienia po stwierdzeniu nadmiernej utraty wody przez nerki i po wykluczeniu diurezy osmotycznej powodem hipernatremii jest moczówka prosta. Należy w dalszej kolejności ustalić rodzaj i przyczynę moczówki prostej (tab. 4) [3, 80]. Moczówkę prostą centralną można odróżnić od nerkowej, wykonując test zagęszczania moczu uzupełniony podaniem egzogennej wazopresyny [1, 3, 76–78].

Leczenie hipernatremii

Leczenie hipernatremii polega przede wszystkim na podawaniu płynów pozbawionych efektywnych osmotolitów. Szybkość wyrównywania hipernatremii zależy od czasu powstawania tego zaburzenia. Zbyt szybkie zmniejszenie osmolalności osocza może spowodować przesunięcie wody do przestrzeni wewnątrzkomórkowej, czego skutkiem może być obrzęk komórek w OUN, a nawet jego trwałe uszkodzenie. Szybkość korygowania hipernatremii powinna być tym większa, im krótszy był czas jej powstawania. W przypadku hipernatremii ostrej szybkość zmniejszania natremii nie powinna przekraczać w pierwszej dobie 1 mmol/l/h, natomiast w przypadku hipernatremii przewlekłej nie powinna przekraczać w pierwszej dobie 0,5 mmol/l/h [3, 76].

U chorych z klinicznymi cechami odwodnienia leczenie należy rozpocząć od podawania 0,9-procentowego roztworu NaCl do czasu przywrócenia prawidłowej objętości wewnątrznaczyniowej, a następnie niedobór wody należy uzupełniać mieszaniną roztworów hipotonicznych: 0,45-procentowego roztworu NaCl i 5-procentowego roztworu glukozy w stosunku 1:1. Orientacyjną objętość wody potrzebną do wyrównania jej niedoboru w ustroju można obliczyć za pomocą wzoru:

$$\text{Niedobór wody (l)} = \frac{[\text{Na}^+_{\text{akt}}] - [\text{Na}^+_{\text{doc}}]}{[\text{Na}^+_{\text{doc}}]} \times \text{mc.} \times 0,6$$

gdzie:

$[\text{Na}^+_{\text{akt}}]$ — aktualne stężenie sodu w osoczu; $[\text{Na}^+_{\text{doc}}]$ — docelowe stężenie sodu w osoczu; mc. — masa ciała w kg; mc. \times 0,6 — zawartość wody w ustroju w litrach.

Obliczony niedobór wody w ustroju należy wyrównywać w czasie 72 godzin (połowę tego niedoboru podczas 1. doby). Jednocześnie należy uzupełniać objętość wody wydalanej przez nerki i traconej innymi drogami (wymioty, biegunka, pot itd.). Należy często kontrolować natremię [3, 76].

U chorych przytomnych z łagodną hipernatremią niedobór wody można uzupełniać doustnie. W skrajnych przypadkach konieczne może być usunięcie nadmiaru sodu poprzez dializę. W przypadku zbyt szybkiej korekcji niedoboru wody może wystąpić zjawisko izotonicznego zatrucia wodnego (przewodnienie izotoniczne — znaczne zwiększenie przestrzeni płynowej zewnątrzkomórkowej prowadzące do zwiększenia ciśnienia tętniczego i obrzęków) [3, 76].

U chorych z prawidłowym stanem nawodnienia lub klinicznymi cechami przewodnienia stosuje się 5-procentowy roztwór glukozy. Przy przewodnieniu należy jednocześnie podać furosemid (20–40 mg dożylnie lub 40–80 mg doustnie, powtarzając w razie potrzeby co 6–8 h) [3, 76].

U chorych z moczówką prostą centralną leczenie polega na podawaniu syntetycznych analogów wazopresyny. W niekompletnych postaciach moczówki prostej można zastosować leki zwiększające wydzielanie wazopresyny lub potęgujące działanie nerkowe tego hormonu (chlorpropamid, klofibrat, karbamazepina i niesteroidowe leki przeciwzapalne). U chorych z moczówką prostą nerkową poza leczeniem choroby podstawowej przydatne mogą być tiazydowe leki moczopędne oraz ograniczenie podaży soli w diecie [3, 76].

PODSUMOWANIE

Hiponatremia, definiowana jako stężenie sodu w osoczu poniżej 135 mmol/l, może przebiegać z cechami odwodnienia, prawidłowego stanu nawodnienia lub przewodnienia. Jest ona częstym zaburzeniem elektrolitowym w praktyce klinicznej i jej występowanie niekorzystnie wpływa na rokowanie chorych. Szacuje się, że hiponatremia występuje nawet u 29% chorych hospitalizowanych. Ostra objawowa hipernatremia pojawiająca się w ciągu 48 godzin stanowi bezpośrednie zagrożenie życia i wymaga natychmiastowego leczenia. Najczęstsza przyczyna hiponatremii to SIADH. U chorych z nadciśnieniem tętniczym hiponatremia może być spowodowana stosowaniem tiazydowych lub tiazydopodobnych leków moczopędnych. Zbyt intensywne leczenie hiponatremii może prowadzić do zaburzeń neurologicznych związanych z nieodwracalnym uszkodzeniem OUN pod postacią osmotycznego zespołu demielinizacji.

Hipernatremia, definiowana jako stężenie sodu w osoczu przekraczające 145 mmol/l, może przebiegać ze zmniejszoną, prawidłową lub zwiększoną zawartością sodu w ustroju i mogą jej towarzyszyć cechy odwodnienia, prawidłowego stanu nawodnienia lub przewodnienia. Nie stanowi ona często występującego zaburzenia elektrolitowego. Hipernatremia z prawidłową zawartością sodu w ustroju jest najczęściej spowodowana całkowitym lub częściowym niedoborem wazopresyny (moczówka prosta centralna) lub niewrażliwością cewek nerkowych na działanie tego hormonu (moczówka prosta nerkowa). W leczeniu hipernatremii przebiegającej z klinicznymi cechami odwodnienia najważniejsze pozostają wyrównywanie niedoboru wody i częste monitorowanie natremii.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and management of disorders of body tonicity-hyponatremia and hypernatremia: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75(2): 272–286, doi: [10.1053/j.ajkd.2019.07.014](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.014), indexed in Pubmed: [31606238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606238/).
- Bie P. Mechanisms of sodium balance: total body sodium, surrogate variables, and renal sodium excretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018; 315(5): R945–R962, doi: [10.1152/ajpregu.00363.2017](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00363.2017), indexed in Pubmed: [30110176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110176/).
- Nieszporek T, Więcek A. Zaburzenia gospodarki sodowej i potasowej. In: Więcek A, Nieszporek T. ed. *Choroby nerek. Kompendium.* PZWL, Warszawa 2020: 88–104.
- Olde Engberink RHG, Selvarajah V, Vogt L. Clinical impact of tissue sodium storage. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35(8): 1373–1380, doi: [10.1007/s00467-019-04305-8](https://doi.org/10.1007/s00467-019-04305-8), indexed in Pubmed: [31363839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31363839/).
- Eaton SB, Eaton SB. Paleolithic vs. modern diets — selected pathophysiological implications. *Eur J Nutr.* 2000; 39(2): 67–70, doi: [10.1007/s003940070032](https://doi.org/10.1007/s003940070032), indexed in Pubmed: [10918987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10918987/).
- Esteva-Font C, Ballarín J, Fernández-Llana P. Molecular biology of water and salt regulation in the kidney. *Cell Mol Life Sci.* 2012; 69(5): 683–695, doi: [10.1007/s00018-011-0858-4](https://doi.org/10.1007/s00018-011-0858-4), indexed in Pubmed: [21997386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21997386/).
- Hendriksen MAH, van Raaij JMA, Geleijnse JM, et al. Health gain by salt reduction in europe: a modelling study. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0118873, doi: [10.1371/journal.pone.0118873](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118873), indexed in Pubmed: [25826317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25826317/).
- Adamczak M, Stabiak-Błaż N, Ritz E. Sól a nadciśnienie tętnicze. In: Więcek A, Kokot F. ed. *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom IX.* Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 11–17. <https://ncez.pl/abc-zywienia-zasady-zdrowego-zywienia/zawartosc-soli-w-produktach-spozywczych> (October 28, 2021).
- Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. Salt and arterial hypertension — epidemiological, pathophysiological and preventive aspects. *Arterial Hypertens.* 2020; 24(4): 148–158, doi: [10.5603/ah.a2020.0012](https://doi.org/10.5603/ah.a2020.0012).
- Bartmańska M, Adamczak M, Więcek A. Wybrane produkty spożywcze, które mogą powodować wzrost ciśnienia tętniczego. *Arterial Hypertens.* 2013; 17(5): 384–392.
- Bie P. Mechanisms of sodium balance: total body sodium, surrogate variables, and renal sodium excretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018; 315(5): R945–R962, doi: [10.1152/ajpregu.00363.2017](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00363.2017), indexed in Pubmed: [30110176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110176/).
- Soi V, Yee J. Sodium homeostasis in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; 24(5): 325–331, doi: [10.1053/j.ackd.2017.08.001](https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.08.001), indexed in Pubmed: [29031360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031360/).
- Kokot F, Hyla-Klekot L. Czynniki sodowe macierzy płynu śródmiąższowego i śródblonków naczyniowych — rola w regulacji pozanerkowej gospodarki sodowej i ciśnienia tętniczego. *Arterial Hypertens.* 2011; 15(1): 1–4.
- Kokot F, Hyla-Klekot A. Nowe aspekty gospodarki sodowej i wynikające z nich skutki patofizjologiczne i lecznicze. In: Więcek A, Kokot F. ed. *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom XIV.* Medycyna Praktyczna, Kraków 2015: 11–13.
- Surma S, Romańczyk M, Bańkowski E. The role of limiting sodium intake in the diet — from theory to practice. *Folia Cardiol.* 2020; 15(3): 227–235, doi: [10.5603/fc.2020.0030](https://doi.org/10.5603/fc.2020.0030).
- Oberleithner H. Vascular endothelium: a vulnerable transit zone for merciless sodium. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(2): 240–246, doi: [10.1093/ndt/gft461](https://doi.org/10.1093/ndt/gft461), indexed in Pubmed: [24335504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24335504/).
- Titze J, Dahlmann A, Lerch K, et al. Spooky sodium balance. *Kidney Int.* 2014; 85(4): 759–767, doi: [10.1038/ki.2013.367](https://doi.org/10.1038/ki.2013.367), indexed in Pubmed: [24107854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24107854/).
- Titze J. Sodium balance is not just a renal affair. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014; 23(2): 101–105, doi: [10.1097/01.mnh.0000441151.55320.c3](https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000441151.55320.c3), indexed in Pubmed: [24401786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401786/).
- Bernardi M, Zaccherini G. Approach and management of dysnatremias in cirrhosis. *Hepato Int.* 2018; 12(6): 487–499, doi: [10.1007/s12072-018-9894-6](https://doi.org/10.1007/s12072-018-9894-6), indexed in Pubmed: [30203382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30203382/).
- Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(suppl_2): i1–i39, doi: [10.1093/ndt/gfu040](https://doi.org/10.1093/ndt/gfu040).
- Glover M, Clayton J. Thiazide-induced hyponatraemia: epidemiology and clues to pathogenesis. *Cardiovasc Ther.* 2012; 30(5): e219–e226, doi: [10.1111/j.1755-5922.2011.00286.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00286.x), indexed in Pubmed: [21884020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21884020/).
- Surma S, Adamczak M, Więcek A. Hiponatremia spowodowana tiazydowymi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi. *Terapia.* 2019; 10(381): 4–10.
- Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta.* 2003; 337(1-2): 169–172, doi: [10.1016/j.cccn.2003.08.001](https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.08.001), indexed in Pubmed: [14568195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14568195/).
- Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, et al. Spurious electrolyte disorders: a diagnostic challenge for clinicians. *Am J Nephrol.* 2013; 38(1): 50–57, doi: [10.1159/000351804](https://doi.org/10.1159/000351804), indexed in Pubmed: [23817179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23817179/).
- Jain AK, Nandy P. Clinico-etiological profile of hyponatremia among elderly age group patients in a tertiary care hospital in Sikkim. *J Family Med Prim Care.* 2019; 8(3): 988–994, doi: [10.4103/jfmpc.jfmpc_32_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_32_19), indexed in Pubmed: [31041239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31041239/).
- Pillai KS, Trivedi TH, Moulick ND. Hyponatremia in ICU. *J Assoc Physicians India.* 2018; 66(5): 48–52, indexed in Pubmed: [30477055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30477055/).
- Nair S, Mary TR, Tarey SD, et al. Prevalence of hyponatremia in palliative care patients. *Indian J Palliat Care.* 2016; 22(1): 33–37, doi: [10.4103/0973-1075.173954](https://doi.org/10.4103/0973-1075.173954), indexed in Pubmed: [26962278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26962278/).
- Zheng Y, Zheng FP, Li H. [The prevalence and causes of hyponatremia in hospitalized patients]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020; 59(1): 29–34, doi: [10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.01.005](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.01.005), indexed in Pubmed: [31887833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31887833/).
- Mohan S, Gu S, Parikh A, et al. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med.* 2013; 126(12): 1127–11237.e1, doi: [10.1016/j.amjmed.2013.07.021](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.07.021), indexed in Pubmed: [24262726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24262726/).
- Singh A, Ahuja R, Sethi R, et al. Prevalence and incidence of hyponatremia and their association with diuretic therapy: Results from North India. *J Family Med Prim Care.* 2019; 8(12): 3925–3930, doi: [10.4103/jfmpc.jfmpc_604_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_604_19), indexed in Pubmed: [31879637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31879637/).
- Corona G, Giuliani C, Parenti G, et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8(12): e80451, doi: [10.1371/journal.pone.0080451](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080451), indexed in Pubmed: [24367479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24367479/).
- Sun L, Hou Y, Xiao Q, et al. Association of serum sodium and risk of all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis and systematic review. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 15949, doi: [10.1038/s41598-017-16242-3](https://doi.org/10.1038/s41598-017-16242-3), indexed in Pubmed: [29162909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29162909/).
- Shima S, Niimi Y, Moteki Y, et al. Prognostic significance of hyponatremia in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2020; 49(5): 531–539, doi: [10.1159/000510751](https://doi.org/10.1159/000510751), indexed in Pubmed: [33017822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33017822/).
- Chen Z, Jia Q, Liu C. Association of hyponatremia and risk of short- and long-term mortality in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019; 28(6): 1674–1683, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.021](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.021), indexed in Pubmed: [30967305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30967305/).
- Akbar MR, Pranata R, Wibowo A, et al. The prognostic value of hyponatremia for predicting poor outcome in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 666949, doi: [10.3389/fmed.2021.666949](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.666949), indexed in Pubmed: [34195209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34195209/).
- Ayus JC, Negri AL, Kalantar-Zadeh K, et al. Is chronic hyponatremia a novel risk factor for hip fracture in the elderly? *Nephrol Dial Trans-*

- plant. 2012; 27(10): 3725–3731, doi: [10.1093/ndt/gfs412](https://doi.org/10.1093/ndt/gfs412), indexed in Pubmed: [23114899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23114899/).
38. Corona G, Norello D, Parenti G, et al. Hyponatremia, falls and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; 89(4): 505–513, doi: [10.1111/cen.13790](https://doi.org/10.1111/cen.13790), indexed in Pubmed: [29920727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29920727/).
 39. Murthy K, Ondrey GJ, Malkani N, et al. The effects of hyponatremia on bone density and fractures: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract*. 2019; 25(4): 366–378, doi: [10.4158/EP-2018-0499](https://doi.org/10.4158/EP-2018-0499), indexed in Pubmed: [30720342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30720342/).
 40. Winzeler B, Jeanloz N, Nigro N, et al. Long-term outcome of profound hyponatremia: a prospective 12 months follow-up study. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175(6): 499–507, doi: [10.1530/EJE-16-0500](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0500), indexed in Pubmed: [27585594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27585594/).
 41. Burst V. Etiology and epidemiology of hyponatremia. *Front Horm Res*. 2019; 52: 24–35, doi: [10.1159/000493234](https://doi.org/10.1159/000493234), indexed in Pubmed: [32097911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32097911/).
 42. Fenske W, Maier SKG, Blechschmidt A, et al. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. *Am J Med*. 2010; 123(7): 652–657, doi: [10.1016/j.amjmed.2010.01.013](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.01.013), indexed in Pubmed: [20609688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20609688/).
 43. Lodhi MU, Saleem TS, Kuzel AR, et al. „Beer potomania” — a syndrome of severe hyponatremia with unique pathophysiology: case studies and literature review. *Cureus*. 2017; 9(12): e2000, doi: [10.7759/cureus.2000](https://doi.org/10.7759/cureus.2000), indexed in Pubmed: [29507848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29507848/).
 44. Schwarz C, Leichtle AB, Arampatzis S, et al. Thyroid function and serum electrolytes: does an association really exist? *Swiss Med Wkly*. 2012; 142: w13669, doi: [10.4414/smw.2012.13669](https://doi.org/10.4414/smw.2012.13669), indexed in Pubmed: [22987514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22987514/).
 45. Baajafer FS, Hammami MM, Mohamed GE. Prevalence and severity of hyponatremia and hypercreatininemia in short-term uncomplicated hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 1999; 22(1): 35–39, doi: [10.1007/BF03345476](https://doi.org/10.1007/BF03345476), indexed in Pubmed: [10090135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10090135/).
 46. Liamis G, Filippatos TD, Lontos A, et al. Management of endocrine disease: hypothyroidism-associated hyponatremia: mechanisms, implications and treatment. *Eur J Endocrinol*. 2017; 176(1): R15–R20, doi: [10.1530/EJE-16-0493](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0493), indexed in Pubmed: [27484454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27484454/).
 47. Garrahy A, Thompson CJ, Garrahy A, et al. Glucocorticoid deficiency and syndrome of inappropriate antidiuresis: an underdiagnosed association? *Ann Clin Biochem*. 2018; 55(1): 4–6, doi: [10.1177/0004563217743776](https://doi.org/10.1177/0004563217743776), indexed in Pubmed: [29096530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29096530/).
 48. Fuisz RE, Lauler DP, Cohen P. Diuretic-induced hyponatremia and sustained antidiuresis. *Am J Med*. 1962; 33: 783–791, doi: [10.1016/0002-9343\(62\)90255-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(62)90255-3), indexed in Pubmed: [13960081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13960081/).
 49. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, et al. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61(1): 87–95, doi: [10.1111/j.1365-2125.2005.02531.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02531.x), indexed in Pubmed: [16390355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16390355/).
 50. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991; 265(24): 3255–3264, doi: [10.1001/jama.265.24.3255](https://doi.org/10.1001/jama.265.24.3255), indexed in Pubmed: [2046107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2046107/).
 51. Leung AA, Wright A, Pazo V, et al. Risk of thiazide-induced hyponatremia in patients with hypertension. *Am J Med*. 2011; 124(11): 1064–1072, doi: [10.1016/j.amjmed.2011.06.031](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.06.031), indexed in Pubmed: [22017784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22017784/).
 52. Bissram M, Scott FD, Liu L, et al. Risk factors for symptomatic hyponatraemia: the role of pre-existing asymptomatic hyponatraemia. *Intern Med J*. 2007; 37(3): 149–155, doi: [10.1111/j.1445-5994.2006.01294.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2006.01294.x), indexed in Pubmed: [17316332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17316332/).
 53. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiters R, et al. Thiazide-associated hyponatremia: a population-based study. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62(1): 67–72, doi: [10.1053/j.ajkd.2013.02.365](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.02.365), indexed in Pubmed: [23602191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602191/).
 54. Cumming K, McKenzie S, Hoyle GE, et al. Prevalence, incidence and etiology of hyponatremia in elderly patients with fragility fractures. *PLoS One*. 2014; 9(2): e88272–51, doi: [10.1371/journal.pone.0088272](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088272), indexed in Pubmed: [24505459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24505459/).
 55. Liang W, Ma H, Cao L, et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2017; 21(11): 2634–2642, doi: [10.1111/jcmm.13205](https://doi.org/10.1111/jcmm.13205), indexed in Pubmed: [28631393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28631393/).
 56. Dineva S, Uzunova K, Pavlova V, et al. Comparative efficacy and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide-meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2019; 33(11): 766–774, doi: [10.1038/s41371-019-0255-2](https://doi.org/10.1038/s41371-019-0255-2), indexed in Pubmed: [31595024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31595024/).
 57. Barber J, McKeever TM, McDowell SE, et al. A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation? *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79(4): 566–577, doi: [10.1111/bcp.12499](https://doi.org/10.1111/bcp.12499), indexed in Pubmed: [25139696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139696/).
 58. Huang CC, Chung CM, Hung SI, et al. Clinical and genetic factors associated with thiazide-induced hyponatremia. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(34): e1422, doi: [10.1097/MD.0000000000001422](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001422), indexed in Pubmed: [26313793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26313793/).
 59. Ware JS, Wain LV, Channavajjhala SK, et al. Phenotypic and pharmacogenetic evaluation of patients with thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Invest*. 2017; 127(9): 3367–3374, doi: [10.1172/JCI89812](https://doi.org/10.1172/JCI89812), indexed in Pubmed: [28783044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28783044/).
 60. Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-associated hyponatremia: clinical manifestations and pathophysiology. *Am J Kidney Dis*. 2020; 75(2): 256–264, doi: [10.1053/j.ajkd.2019.07.011](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.011), indexed in Pubmed: [31606239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606239/).
 61. Hwang KS, Kim GH. Thiazide-induced hyponatremia. *Electrolyte Blood Press*. 2010; 8(1): 51–57, doi: [10.5049/EBP2010.8.1.51](https://doi.org/10.5049/EBP2010.8.1.51), indexed in Pubmed: [21468197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21468197/).
 62. Nadal J, Channavajjhala SK, Jia W, et al. Clinical and molecular features of thiazide-induced hyponatremia. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20(4): 31, doi: [10.1007/s11906-018-0826-6](https://doi.org/10.1007/s11906-018-0826-6), indexed in Pubmed: [29637415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29637415/).
 63. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. *J Geriatr Cardiol*. 2016; 13(2): 175–182, doi: [10.11909/j.issn.1671-5411.2016.02.001](https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.02.001), indexed in Pubmed: [27168745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27168745/).
 64. Friedman E, Shadel M, Halkin H, et al. Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1989; 110(1): 24–30, doi: [10.7326/0003-4819-110-1-24](https://doi.org/10.7326/0003-4819-110-1-24), indexed in Pubmed: [2491733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2491733/).
 65. Palmer BF, Clegg DJ. Altered prostaglandin signaling as a cause of thiazide-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2018; 71(6): 769–771, doi: [10.1053/j.ajkd.2017.11.026](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.026), indexed in Pubmed: [29501264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501264/).
 66. Channavajjhala SK, Bramley R, Peltz T, et al. Urinary extracellular vesicle protein profiling and endogenous lithium clearance support excessive renal sodium wasting and water reabsorption in thiazide-induced hyponatremia. *Kidney Int Rep*. 2019; 4(1): 139–147, doi: [10.1016/j.ekir.2018.09.011](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.09.011), indexed in Pubmed: [30596177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30596177/).
 67. Sterns RH, Cappuccino JD, Silver SM, et al. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 4(8): 1522–1530, doi: [10.1681/ASN.V481522](https://doi.org/10.1681/ASN.V481522), indexed in Pubmed: [8025225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8025225/).
 68. Imai N, Sumi H, Shibagaki Y. Impact of age on the seasonal prevalence of hypernatremia in the emergency department: a single-center study. *Int J Emerg Med*. 2019; 12(1): 29, doi: [10.1186/s12245-019-0246-7](https://doi.org/10.1186/s12245-019-0246-7), indexed in Pubmed: [31533619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31533619/).
 69. Imai N, Shibagaki Y. The prevalence of dysnatremia in the elderly patients without CKD. *Am J Emerg Med*. 2019; 37(3): 499–501, doi: [10.1016/j.ajem.2018.12.004](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.12.004), indexed in Pubmed: [30595426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30595426/).
 70. Lopes FI, Dezelée S, Braut D, et al. Prevalence, risk factors and prognosis of hypernatraemia during hospitalisation in internal medicine. *Nether J Med*. 2015; 73(10): 448–454.
 71. Lam NN, Minh NTN. Risk factors and outcome of hypernatremia amongst severe adult burn patients. *Ann Burns Fire Disasters*. 2018; 31(4): 271–277, indexed in Pubmed: [30983927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30983927/).

72. Lombardi G, Ferraro PM, Calvaruso L, et al. Sodium fluctuations and mortality in a general hospitalized population. *Kidney Blood Press Res.* 2019; 44(4): 604–614, doi: [10.1159/000500916](https://doi.org/10.1159/000500916), indexed in Pubmed: [31330509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31330509/).
73. Jantzen C, Madsen CM, Abrahamsen Bo, et al. Hyponatremia and hypernatremia are associated with increased 30-day mortality in hip fracture patients. *Osteoporos Int.* 2016; 27(1): 397–404, doi: [10.1007/s00198-015-3423-4](https://doi.org/10.1007/s00198-015-3423-4), indexed in Pubmed: [26576542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26576542/).
74. Sun T, Wu Q, Kan Q, et al. [The influence of hypernatremia on mortality in intensive care unit patients: a meta-analysis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2014; 26(4): 228–232, doi: [10.3760/cma-j.issn.2095-4352.2014.04.006](https://doi.org/10.3760/cma-j.issn.2095-4352.2014.04.006), indexed in Pubmed: [24709493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24709493/).
75. Atila C, Sailer CO, Bassetti S, et al. Prevalence and outcome of dysnatremia in patients with COVID-19 compared to controls. *Eur J Endocrinol.* 2021; 184(3): 409–418, doi: [10.1530/EJE-20-1374](https://doi.org/10.1530/EJE-20-1374), indexed in Pubmed: [33449918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33449918/).
76. Kokot F, Franek E, Drabczyk R. Zaburzenia gospodarki sodowej. In: *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020*: 2556–2564.
77. Qian Qi. Hypernatremia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14(3): 432–434, doi: [10.2215/CJN.12141018](https://doi.org/10.2215/CJN.12141018), indexed in Pubmed: [30728169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30728169/).
78. Muhsin SA, Mount DB. Diagnosis and treatment of hypernatremia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30(2): 189–203, doi: [10.1016/j.beem.2016.02.014](https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.02.014), indexed in Pubmed: [27156758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156758/).
79. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypernatraemia. *NDT Plus.* 2009; 2(5): 339–346, doi: [10.1093/ndtplus/sfp085](https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfp085), indexed in Pubmed: [25949338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25949338/).
80. Robertson GL. Diabetes insipidus: differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30(2): 205–218, doi: [10.1016/j.beem.2016.02.007](https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.02.007), indexed in Pubmed: [27156759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156759/).

Zawał serca u chorych na cukrzycę — nowości terapeutyczne

Myocardial infarction in diabetic patients: what's new in therapy

Anna Fojt, Robert Kowalik

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Cukrzyca stanowi czynnik ryzyka choroby wieńcowej oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ponadto niekorzystnie wpływa na rokowanie po zawał serca, zwiększając ryzyko wystąpienia powikłań w obserwacjach krótko- i długoterminowej. Mimo stosowania wczesnej rewaskularyzacji wieńcowej cukrzyca istotnie zwiększa śmiertelność w zawał serca. Ostatnie lata przyniosły nowe doniesienia na temat leków z grupy inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 oraz agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu 1, które oprócz działania hipoglikemizującego okazały się wykazywać korzystny wpływ na ograniczenie zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności u chorych na cukrzycę, co znalazło swoje odzwierciedlenie w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współistniejących z chorobami układu sercowo-naczyniowego opracowanych we współpracy z Europejskim Stowarzyszeniem Badań nad Cukrzycą. Ponadto empagliflozyna i dapagliflozyna okazały się korzystnie wpływać na redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zmniejszenie śmiertelności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Celem niniejszej publikacji było omówienie najważniejszych różnic w obecnie rekomendowanej

farmakoterapii, ze szczególnym uwzględnieniem wyżej wymienionych nowych leków hipoglikemizujących i podwójnej terapii przeciwpłytkowej oraz zebranie wiedzy na temat kwalifikacji do leczenia inwazyjnego i operacyjnego pacjentów z zawałem serca i cukrzycą w porównaniu z chorymi bez rozpoznania cukrzycy.

Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (1), 39–44

Słowa kluczowe: cukrzyca, zawał serca, niewydolność serca, inhibitory SGLT-2

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a risk factor for coronary heart disease and increase the risk of cardiovascular complications. Moreover, diabetes mellitus adversely affects the prognosis after myocardial infarction increasing the risk of complications in short- and long-term follow-up. Despite early coronary revascularization, diabetes significantly increases the mortality rate in myocardial infarction. Results from clinical trials published in recent years showed, in addition to glucose-lowering effect, sodium-glucose cotransporters inhibitors 2 and glucagon-like peptide-1 receptor agonists proved to reduce the cardiovascular risk and mortality in diabetic patients, which resulted in recommenda-

Adres do korespondencji:

lek. Anna Fojt
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel. 22 599 19 58, faks. 22 599 19 57
e-mail: anna.fojt@o2.pl

tion in Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology and the European Association for the Study of Diabetes. Moreover, empagliflozin and dapagliflozin reduce the risk of heart failure hospitalization and death in patients with heart failure. This publication aimed to discuss the most important differences in the currently recommended pharmacotherapy, in particular, the above-mentioned

new hypoglycaemic drugs and dual antiplatelet therapy, and qualification for invasive and surgical treatment in myocardial infarction and diabetes compared to non-diabetic patients.

Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (1), 39–44

Key words: diabetes, myocardial infarction, heart failure, SGLT-2 inhibitors

WPROWADZENIE

W ostatnich latach opublikowano nowe zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia cukrzycy oraz stosowania leków przeciwcukrzycowych u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego [1]. Jednocześnie leki przeciwcukrzycowe z grupy inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2, *sodium-glucose cotransporters 2*) zajęły wysokie miejsce w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca, niezależnie od rozpoznania cukrzycy [2].

Celem niniejszej pracy jest zwrócenie uwagi na najważniejsze odrębności w przebiegu klinicznym zawału serca, rokowaniu i aktualnie zalecanym leczeniu w grupach pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy.

EPIDEMIOLOGIA

Zgodnie z danymi *NCD Risk Factor Collaboration* (NCD-RisC) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) liczba chorych na cukrzycę na świecie stale się zwiększa. W 2018 roku w Polsce zdiagnozowano cukrzycę u blisko 2,97 mln osób, co stanowiło 9,5% populacji dorosłych. Podobnie trendy odnotowuje się w populacji światowej, w której w 2014 roku odsetek chorych na cukrzycę wynosił 8,5%.

Choroba wieńcowa i zawał serca należą do jednych z najczęstszych przyczyn zgonu w Polsce. Jednym z silnych czynników ryzyka choroby wieńcowej pozostaje cukrzyca. Chorzy na cukrzycę stanowią około 25% wszystkich chorych hospitalizowanych z powodu zawału serca, który jest jednocześnie najważniejszą przyczyną śmiertelności w grupie pacjentów z cukrzycą [3]. Paradoksalnie, mimo gorszego rokowania, grupa ta rzadziej

otrzymuje leczenie i opiekę medyczną zgodnie z aktualnymi standardami [4].

DIAGNOSTYKA

Podstawą rozpoznania cukrzycy są zwykle wyniki oznaczeń glukozy w osoczu na czczo lub oznaczenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}, *hemoglobin A_{1c}*). Chorobę należy rozpoznać w przypadku stwierdzenia glikemii na czczo równej 126 mg/dl (7,0 mmol/l) lub wyższej w kolejnych dwóch oznaczeniach (w ciągu 2 dni) lub na podstawie wartości glikemii przygodnej wynoszącej co najmniej 200 mg/dl (11,1 mmol/l) wraz z objawami klinicznymi hiperglikemii lub stężenia HbA_{1c} wyższego bądź równego 6,5% (48 mmol/mol). W przypadkach niejednoznacznych, w razie stwierdzenia nieprawidłowej glikemii na czczo, podstawą rozpoznania cukrzycy jest doustny test tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*; glikemia > 200 mg/dl [11,1 mmol/l] po 120 min). Należy zawsze pamiętać o możliwym wpływie ostrego zespołu wieńcowego na podwyższone glikemie, dlatego OGTT należy wykonać najwcześniej w 4.–5. dobie leczenia zawału serca.

PRZEBIEG KLINICZNY I ROKOWANIE

Zawał serca u chorych na cukrzycę częściej przebiega z nietypowymi objawami, takimi jak duszność, lub cechuje go wręcz brak dolegliwości bólowych w klatce piersiowej (zawał serca „niemy” klinicznie) [5]. W grupie chorych na cukrzycę częściej występują zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*) [3] oraz wielonaczyniowa choroba wieńcowa (CAD, *coronary artery disease*) [6].

W metaanalizie Sarwar i wsp. [7] 102 badań prospektywnych poświęconych czynnikom ryzyka sercowo-na-

czyniowego i obejmującej łącznie 1,27 miliona dorosłych wykazano, że sama obecność cukrzycy jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego i ich najcięższych powikłań w postaci zgonu, zwiększając to ryzyko blisko 2-krotnie. Cukrzyca wpływa istotnie na ryzyko wystąpienia powikłań zawału serca w obserwacji zarówno krótko-, jak i długoterminowej [4, 8–10]. W badaniu Donahoe i wsp. [9] wykazano istotnie wyższe śmiertelności 30-dniową i 12-miesięczną u pacjentów z zawałem serca zarówno z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*), jak i NSTEMI w grupie chorych na cukrzycę w porównaniu z chorymi bez cukrzycy [9]. U pacjentów z cukrzycą częściej obserwuje się wstrząs kardiogeny [10–12], obrzęk płuc [10, 13] oraz częściej dochodzi do zgonu [10, 11]. Również w tej grupie istotnie częściej stwierdza się pozawałową niewydolność serca i obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory serca [3]. W badaniu VALIANT (*VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion*) poddano analizie częstość występowania wczesnych powikłań oraz ocenę śmiertelności w obserwacji rocznej u pacjentów z cukrzycą i zawałem serca przebiegającym z niewydolnością serca lub istotną dysfunkcją skurczową lewej komory. Przy przyjęciu do szpitala u chorych na cukrzycę stwierdzano istotnie wyższą klasę w skali Killipa-Kimballa i istotnie przyspieszoną czynność serca. W trakcie rocznej obserwacji grupa ta charakteryzowała się znamienne wyższym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu [3]. Zarówno cukrzyca, jak i obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory są niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu w obserwacji długoterminowej po zawale serca [14].

LECZENIE

Leczenie przeciwplatekcyjne

w ostrym zespole wieńcowym, profilaktyka zdarzeń sercowo-naczyniowych

Podstawą leczenia pacjentów po zawale serca, szczególnie poddanych zabiegom angioplastyki wieńcowej i implantacji stentów wieńcowych, jest podwójne leczenie przeciwplatekcyjne. Współcześnie obowiązujące zalecenia dotyczące tej terapii nie różnią się istotnie między grupami pacjentów z cukrzycą i bez jej rozpoznania. Tym niemniej, jak dowiedziono w aktualnych badaniach naukowych, chorzy na cukrzycę odnoszą większe korzyści ze stosowania silniejszych inhibitorów P2Y₁₂ (tikagrelolu lub prasugrelu) niż z przyjmowania kłopidogrelu [15].

Z badań tych wynika jednocześnie ważny wniosek, że pacjenci z cukrzycą są istotnie rzadziej leczeni zgodnie z aktualnymi wytycznymi, co dodatkowo zwiększa ryzyko niekorzystnych zdarzeń i gorszego rokowania w tej grupie [4].

Cukrzyca wymagająca farmakoterapii lekami hipoglikemizującymi stanowi jedno z głównych kryteriów przedłużonego czasu stosowania podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej po roku od zawału serca. Pacjenci z rozpoznaniem cukrzycy oraz złożonej CAD charakteryzują się dużym potencjałem prozakrzepowym i wysokim ryzykiem wystąpienia kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie drugiego leku przeciwplatekcyjnego 12 miesięcy po zawale serca (**klasa zaleceń IIa**). W myśl zaleceń choroby z leczoną farmakologicznie cukrzycą i niezłożoną CAD są uważani za grupę o umiarkowanym zwiększonym ryzyku i można u nich jedynie rozważyć przedłużenie leczenia po 12 miesiącach (**klasa zaleceń IIb**) [16].

Alternatywą dla przedłużonej podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej po 12 miesiącach od zawału serca jest zastosowanie połączenia kwasu acetylosalicylowego z małą dawką riwaroksabanu (2,5 mg 2 ×/dobę). W badaniu COMPASS (*Randomized Controlled Trial of Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Patients With Coronary or Peripheral Artery Disease*) wykazano korzyści z zastosowania terapii złożonej z riwaroksabanu we wspomnianej dawce z kwasem acetylosalicylowym w stabilnej CAD, w szczególności u chorych na cukrzycę lub z zajęciem wielu obszarów naczyniowych [17]. Takie leczenie, w porównaniu z leczeniem kwasem acetylosalicylowym w monoterapii, wykazało redukcję złożonego niedokrwinnego punktu końcowego i śmiertelności sercowo-naczyniowej. W związku z powyższym u chorych obciążonych dużym ryzykiem niedokrwinnym powinno się każdorazowo rozważyć terapię z zastosowaniem małych dawek riwaroksabanu i kwasu acetylosalicylowego pod warunkiem akceptowalnie niskiego ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych. Podobną terapię można również rozważyć w grupie chorych cechujących się umiarkowanym ryzykiem niedokrwinnym. W badaniu COMPASS udowodniono jednocześnie, że dołączenie riwaroksabanu z jednej strony zwiększa ogólne ryzyko powikłań krwotocznych, z drugiej zaś nie wpływa na ryzyko krwawień do ośrodkowego układu nerwowego lub krwawienia zakończonego zgonem.

Przezkórna interwencja wieńcowa i pomostowanie aortalno-wieńcowe

Pierwotna angioplastyka wieńcowa jest leczeniem z wyboru pacjentów ze STEMI [18]. Leczenie reperfuzyjne i przeciwzakrzepowe jest takie samo u chorych na cukrzycę, jak u pacjentów bez rozpoznania cukrzycy. W przypadku NSTEMI wybór czasu realizacji leczenia inwazyjnego zależy od wyjściowej stratyfikacji ryzyka. Obecność cukrzycy nie wpływa na decyzje dotyczące czasu wykonania koronarografii. Dla przypomnienia warto dodać, że u pacjentów z NSTEMI i obciążonych bardzo dużym ryzykiem jest zalecana natychmiastowa strategia inwazyjna (< 2 h od przyjęcia do szpitala); u pacjentów obarczonych dużym ryzykiem zaleca się wczesną strategię inwazyjną (< 24 h od przyjęcia do szpitala) [19].

Dostępność dowodów na korzyści związane z wyborem metody rewaskularyzacji — przezkórna angioplastyka wieńcowa (PCI, *percutaneous coronary intervention*) w porównaniu z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass graft*) — w NSTEMI u pacjentów z chorobą wielonaczyniową jest ograniczona, gdyż brakuje badań randomizowanych przeprowadzonych w grupie chorych ze świeżym zawałem serca. Dlatego u pacjentów z NSTEMI stosuje się takie same zalecenia dotyczące rewaskularyzacji jak w przewlekłym zespole wieńcowym [16]. Strategia wyboru metody rewaskularyzacji zależy od stanu klinicznego pacjenta, obecności chorób współistniejących, w tym cukrzycy oraz stopnia złożoności zmian w naczyniach wieńcowych ocenianego w skali SYNTAX (*Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery*).

Zgodnie z zaleceniami w chorobie jedno- i dwunaczyniowej oraz w przypadku zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej kwalifikacja do PCI oraz CABG nie różni się niezależnie od rozpoznania cukrzycy [15]. Przezkórna angioplastyka wieńcowa jest zalecana w chorobie jedno- lub dwunaczyniowej bez zajęcia proksymalnego odcinka gałęzi przedniej zstępującej, natomiast w przypadku jego obecności PCI, i CABG są uważane za metody równoważne (**klasa zaleceń I**).

Zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej kwalifikuje się do danej metody rewaskularyzacji zależnie od liczby punktów we wspomnianej wcześniej skali SYNTAX. W przypadku niskiej punktacji (0–22 pkt.) zarówno PCI, jak i CABG mają podobną siłę zaleceń (**klasa zaleceń I**). Pośrednia liczba punktów (23–32 pkt.) powoduje, że metodą leczenia z wyboru jest CABG (**klasa zaleceń I**), zaś

PCI zyskuje w tym przypadku niższą klasę zaleceń (**klasa zaleceń IIa**). W przypadku wysokiej liczby punktów w skali SYNTAX (≥ 33 pkt.) aktualne zalecenia są najsilniejsze dla metody CABG (**klasa zaleceń I**), zaś PCI w tym przypadku nie jest rekomendowane (**klasa zaleceń III**).

W sytuacjach trudnych, niejednoznacznych, decyzję o strategii rewaskularyzacji należy podejmować w ramach *heart team*, czyli zespołu lekarzy składającego się z kardiologa, kardiologa inwazyjnego i kardiochirurga. W przypadku choroby trójnaczyniowej decyzję dotyczącą wyboru metody rewaskularyzacji uzależnia się od współistnienia cukrzycy. W chorobie trójnaczyniowej, przy niskiej punktacji w skali SYNTAX i bez rozpoznania cukrzycy obie metody rewaskularyzacji (PCI i CABG) są traktowane równoważnie — z tą samą klasą zaleceń (**klasa zaleceń I**), natomiast u chorego na cukrzycę wyższą klasę zaleceń zyskuje CABG (**klasa zaleceń I**) niż PCI (**klasa zaleceń IIb**). W przypadku zmian bardziej złożonych (> 22 pkt. w skali SYNTAX), zarówno w przypadku obecności cukrzycy, jak i u pacjentów bez cukrzycy, preferowaną metodą rewaskularyzacji jest CABG (**klasa zaleceń I**), zaś PCI nie jest rekomendowane (**klasa zaleceń III**). Przytoczone rekomendacje wynikają z badań, w których wykazano ewidentne korzyści z CABG w porównaniu z PCI u chorych na cukrzycę, z przewlekłym zespołem wieńcowym, ale również u pacjentów przyjętych z powodu ostrego zespołu wieńcowego [20]. W analizie Ramanathan i wsp. [20] potwierdzono przewagę leczenia metodą operacyjną (CABG) nad leczeniem PCI u chorych na cukrzycę hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego. Chorzy ci istotnie rzadziej osiągnęli złożony punkt końcowy zdefiniowany jako zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca czy udar mózgu ($p < 0,01$). [20].

Kontrola glikemii

Pomiar glikemii zaleca się u wszystkich chorych na cukrzycę przyjmowanych do szpitala z powodu zawału serca. Zgodnie z wytycznymi ESC, dotyczącymi postępowania u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST oraz dotyczącymi postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST, insulinoterapię należy rozważyć u pacjentów ze stężeniem glukozy przekraczającym 180 mg/dl (> 10 mmol/l) (**klasa zaleceń IIa**) i utrzymywać jej wartość poniżej 200 mg/dl (< 11,0 mmol/l). Jednocześnie należy unikać hipoglikemii (**klasa zaleceń I**) w związku z ryzykiem wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Obecnie

zaleca się mniej intensywną insulinoterapię u pacjentów starszych, z bardziej zaawansowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, z długo trwającą cukrzycą i w przypadku obecności licznych chorób towarzyszących [18, 19].

PREWENCJA WTÓRNA

Leczenie po ostrej fazie zawału serca

— doustne leki hipoglikemizujące

W ostatnich latach, wraz z pojawieniem się dwóch nowych grup leków, tj. agonistów receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1, *glucagon like peptide-1*) oraz inhibitorów SGLT-2 uległa, diametralnie się zmieniła strategia leczenia doustnymi lekami hipoglikemizującymi pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego i dużym lub bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym [1]. Jak wskazują aktualne wyniki badań, leki te istotnie wpływają na redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [21–26].

W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) rekomenduje się stosowanie metforminy jako leku pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2, również u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym, pod warunkiem braku przeciwwskazań. Dodatkowo, w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, zaleca się dołączenie inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora GLP-1 [27, 28]. Z kolei ESC u chorych na cukrzycę typu 2 z chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy lub obciążonych dużym lub bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których nie stosowano wcześniej farmakoterapii, zaleca rozpoczęcie leczenia inhibitorem SGLT-2 lub agonistą receptora GLP-1, a w drugiej kolejności, w przypadku nieosiągnięcia docelowej wartości HbA_{1c}, dołączenie metforminy [1]. Natomiast u chorych leczonych wcześniej metforminą, w przypadku współistniejącej choroby układu sercowo-naczyniowego, należy dołączyć jeden z leków z wyżej wymienianych grup [1]. Korzyści z zastosowania agonistów receptora GLP-1 wynikają ze zmniejszenia ryzyka niekorzystnych zdarzeń związanych z miażdżycą, natomiast inhibitory SGLT-2 w sposób istotny zmniejszają ryzyko związane z rozwojem lub z już istniejącą niewydolnością serca. Dlatego w przypadku dużego ryzyka rozwoju i progresji istniejącej niewydolności serca wyborem pierwszego rzutu powinna być dapagliflozyna lub empagliflozyna [1].

W niedawno opublikowanym badaniu EMPEROR-*Preserved* dowiedziono, że korzystny efekt empagliflozyny obserwuje się nie tylko w grupie pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, ale również u pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową ponad 40% [29]. Zastosowanie empagliflozyny wiązało się z istotną redukcją złożonego punktu końcowego (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca) w tej grupie chorych, niezależnie od rozpoznania cukrzycy [29].

SPOJRZENIE W PRZYSZŁOŚĆ

Cukrzyca to niezależny czynnik ryzyka CAD i zawału serca. Pacjenci z zawałem serca i cukrzycą cechują się dużym ryzykiem wystąpienia wczesnych powikłań oraz podwyższonymi wskaźnikami śmiertelności krótko- i długoterminowej.

Leczenie zawału serca, zgodnie z obowiązującymi standardami, jest kluczowe dla obniżenia ryzyka wystąpienia powikłań. W tej grupie chorych powinno się w sposób szczególny stosować jak największy nacisk na optymalną farmakoterapię zgodną z wynikami najnowszych badań i aktualnie obowiązującymi zaleceniami.

Ostatnie lata przyniosły przełom w leczeniu farmakologicznym cukrzycy, które również swym zasięgiem i korzyściami objęło pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Nowe leki przeciw cukrzycowe, jak się okazało, poprawiają rokowanie odległe i obniżają ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Szczególnie empagliflozyna i dapagliflozyna, jako leki pierwotnie przeznaczone do leczenia chorych na cukrzycę, nabrały dużego znaczenia, ponieważ wykazano ich korzystne działanie obniżające ryzyko sercowo-naczyniowe niezależnie od współistnienia cukrzycy. Co więcej, wyniki badań z ostatnich lat lokują flozyny w uprzywilejowanej grupie leków o udowodnionym, korzystnym wpływie na rokowanie chorych z przewlekłą niewydolnością serca, do której należą beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny, sakubitryl/walsartan oraz antagoniści receptora dla aldosteronu. Poszerza to tym samym możliwości terapeutyczne pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego niezależnie od współistniejącej cukrzycy, co sprawia, że leczenie chorego kardiologicznego staje się w pełni tego słowa zadaniem wielodyscyplinarnym.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy uczestniczą w badaniu EMPACT-MI sponzorowanym przez firmę Boehringer Ingelheim.

PIŚMIENICTWO

- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2): 255–323, doi: [10.1093/eurheartj/ehz486](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486), indexed in Pubmed: [31497854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31497854/).
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. Corrigendum to: 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. *European Heart Journal*. 2021; 42(48): 4901–4901, doi: [10.1093/eurheartj/ehab670](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670).
- Aguilar D, Solomon SD, Køber L, et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial. *Circulation*. 2004; 110(12): 1572–1578, doi: [10.1161/01.CIR.0000142047.28024.F2](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000142047.28024.F2), indexed in Pubmed: [15364810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15364810/).
- Alabas OA, Hall M, Dondo TB, et al. Long-term excess mortality associated with diabetes following acute myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2017; 71(1): 25–32, doi: [10.1136/jech-2016-207402](https://doi.org/10.1136/jech-2016-207402), indexed in Pubmed: [27307468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27307468/).
- Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, et al. Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 Trialists Collaborators Group. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med*. 2007; 167(13): 1353–1359, doi: [10.1001/archinte.167.13.1353](https://doi.org/10.1001/archinte.167.13.1353), indexed in Pubmed: [17620527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17620527/).
- Ledru F, Ducimetière P, Battaglia S, et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(6): 1543–1550, doi: [10.1016/s0735-1097\(01\)01183-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01183-4), indexed in Pubmed: [11345363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11345363/).
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375(9733): 2215–2222, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9), indexed in Pubmed: [20609967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20609967/).
- Ritsinger V, Saleh N, Lagerqvist Bo, et al. High event rate after a first percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus: results from the Swedish coronary angiography and angioplasty registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015; 8(6): e002328, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002328](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002328), indexed in Pubmed: [26025219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26025219/).
- Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007; 298(7): 765–775, doi: [10.1001/jama.298.7.765](https://doi.org/10.1001/jama.298.7.765), indexed in Pubmed: [17699010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17699010/).
- Fojt A, Kowalik R, Gierlotka M, et al. Three-year mortality after acute myocardial infarction in patients with different diabetic status. *Pol Arch Intern Med*. 2021; 131(11), doi: [10.20452/pamw.16095](https://doi.org/10.20452/pamw.16095), indexed in Pubmed: [34581173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34581173/).
- Echouffo-Tcheugui JB, Kolte D, Khera S, et al. Diabetes mellitus and cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Med*. 2018; 131(7): 778–786.e1, doi: [10.1016/j.amjmed.2018.03.004](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.03.004), indexed in Pubmed: [29596788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29596788/).
- Lindholm MG, Boesgaard S, Torp-Pedersen C, et al. TRACE registry study group. Diabetes mellitus and cardiogenic shock in acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7(5): 834–839, doi: [10.1016/j.ejheart.2004.09.007](https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.09.007), indexed in Pubmed: [16051520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16051520/).
- Tomasik A, Nabrdalik K, Kwiendacz H, et al. Effect of diabetes mellitus and left ventricular perfusion on frequency of development of heart failure and/or all-cause mortality late after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2021; 140: 25–32, doi: [10.1016/j.amjcard.2020.10.051](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.10.051), indexed in Pubmed: [33144164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33144164/).
- Fojt AA, Kowalik RR, Gierlotka MM, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with myocardial infarction according to varying degrees of left ventricular systolic dysfunction. *Kardiol Pol*. 2022; 80(2): 172–181, doi: [10.33963/KPa2022.0004](https://doi.org/10.33963/KPa2022.0004), indexed in Pubmed: [34982833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34982833/).
- James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010; 31(24): 3006–3016, doi: [10.1093/eurheartj/ehq325](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq325), indexed in Pubmed: [20802246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20802246/).
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2): 87–165, doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394), indexed in Pubmed: [30165437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165437/).
- Eikelboom JW, Connolly S, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(14): 1319–1330, doi: [10.1056/nejmoa1709118](https://doi.org/10.1056/nejmoa1709118).
- Ibanez B, James S, Stefan A, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39(2): 119–177, doi: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393), indexed in Pubmed: [28886621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886621/).
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021; 42(14): 1289–1367, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa575](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575), indexed in Pubmed: [32860058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860058/).
- Ramanathan K, Abel JG, Park JE, et al. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(24): 2995–3006, doi: [10.1016/j.jacc.2017.10.029](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.029), indexed in Pubmed: [29241487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29241487/).
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 392(10157): 1519–1529, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X), indexed in Pubmed: [30291013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291013/).
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834–1844, doi: [10.1056/NEJMoa1607141](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141), indexed in Pubmed: [27633186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27633186/).
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 311–322, doi: [10.1056/NEJMoa1603827](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827), indexed in Pubmed: [27295427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295427/).
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(7): 644–657, doi: [10.1056/NEJMoa1611925](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925), indexed in Pubmed: [28605608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605608/).
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380(4): 347–357, doi: [10.1056/NEJMoa1812389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389), indexed in Pubmed: [30415602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415602/).
- Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117–2128, doi: [10.1056/nejmoa1504720](https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720).
- Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S, et al. 2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetol*. 2021; 10(1): 1–113, doi: [10.5603/dk.2021.0001](https://doi.org/10.5603/dk.2021.0001).
- Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. American Diabetes Association. Professional Practice Committee: Standards of medical care in diabetes — 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45(Suppl 1): S3, doi: [10.2337/dc22-SPPC](https://doi.org/10.2337/dc22-SPPC).
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021; 385(16): 1451–1461, doi: [10.1056/NEJMoa2107038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038), indexed in Pubmed: [34449189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34449189/).

Załamki P w stymulacji komory — część 2

P waves in ventricular pacing: part 2

Rafał Baranowski

Klinika Zaburzeń Rytmu Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie

Kontynuujemy temat załamek P w stymulacji komory. Tym razem poświęcimy kilka słów stymulacji w trybie VAT (nie ma to oczywiście żadnych konotacji podatkowych...). Rozszyfrujmy skrót trybu VAT — stymulacja w komorze (*ventricle*), wyczuwanie w przedsionku (*atrium*) i wyzwianie (*triggered*). Tłumacząc to na prostszy język, jest to stymulacja komory wyzwalana obecnością załamka P. Stymulacja komory uruchamia się po odliczeniu zaprogramowanego czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV, *atrioventricular*) po zarejestrowaniu (wyczuciu) załamka P. Ten tryb stymulacji jest najczęstszy, gdy zaprogramowano tryb DDD lub rzadziej stosowany tryb VDD (temu trybowi zostanie poświęcona jedna z kolejnych części).

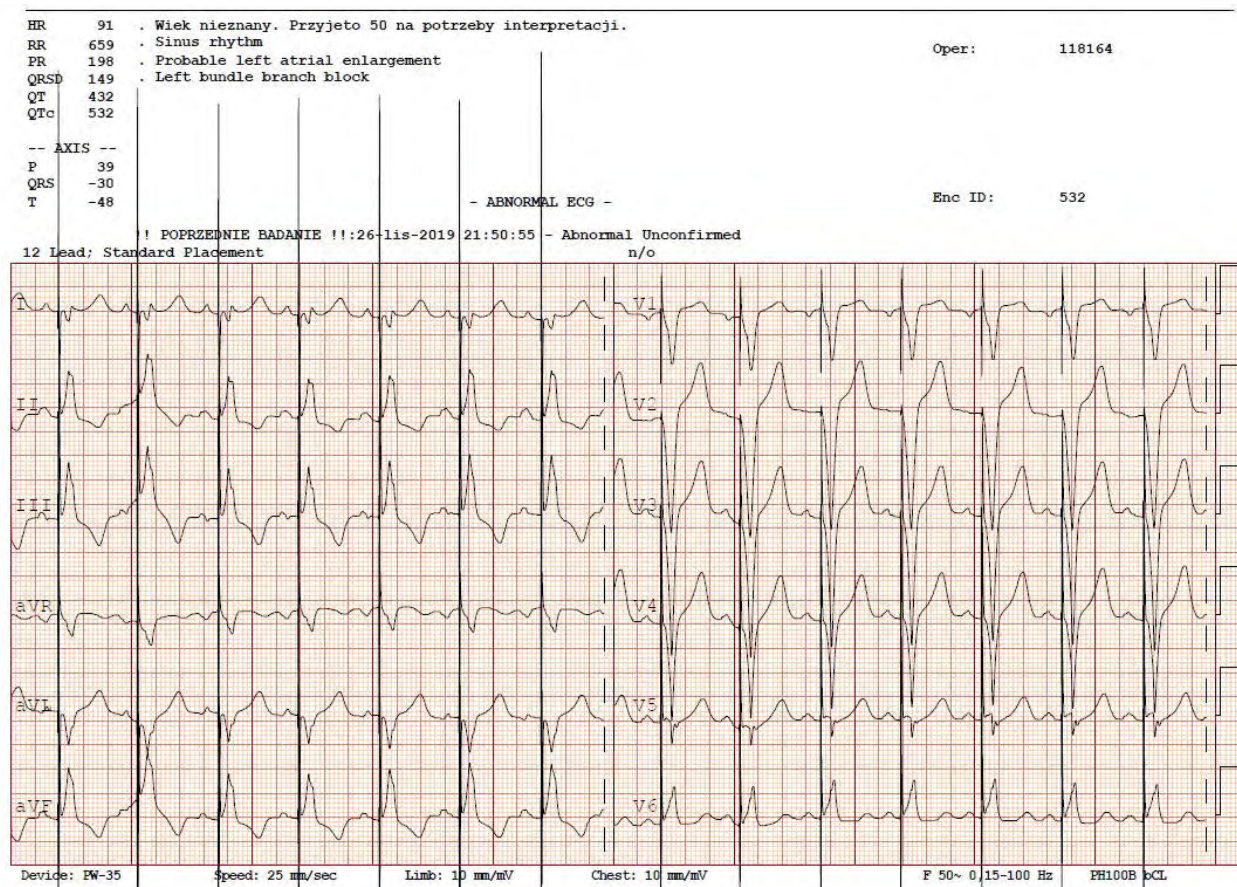
Popatrzmy na przykładowy zapis przedstawiony na rycinie 1.

Jak można zauważyć, rytm zatokowy wynosi 91/min i po każdym załamku P widoczna jest skuteczna stymulacja komory. Zespoły QRS mają tę samą morfologię. Sterowanie w przedsionku jest prawidłowe. Sterowania w komorze nie możemy ocenić — nie mamy własnych kardiopopowych zespołów QRS, nie wiadomo zatem, jaka byłaby reakcja rozrusznika. Popatrzmy teraz na ten zapis z perspektywy klinicznej. Czy jest on całkowicie prawidłowy?

Zacznijmy od rytmu. Obecność rytmu zatokowego to objaw pozytywny, ale dlaczego wynosi on aż 91/min? Jest to spoczynkowy zapis elektrokardiograficzny (EKG); w takich zapisach częstość rytmu serca nie przekracza zwykle 80–85/min. Jednym z wyjaśnień tej sytuacji może być fakt, że zapis wykonano zaraz po wysiłku, np. pacjent wszedł po schodach na drugie lub trzecie piętro i od razu po tym przeprowadzono u niego badanie EKG. W takim przypadku popełniono błąd wykonania EKG — pacjent przed badaniem powinien chwilę odpocząć. Jeżeli EKG wykonano prawidłowo, to warto się zastanowić, dlaczego rytm zatokowy jest aż tak wysoki. Być może pacjent nie przyjął leków zwalniających pracę serca. A jeśli ich nie przyjmuje, to taka częstość rytmu serca w spoczynku powinna budzić nasze wątpliwości i skłonić nas do oceny stanu klinicznego chorego i być może wykonania dalszych badań, np. morfologii, stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) itp. Teraz popatrzmy na stymulację. Na podstawie zapisu EKG możemy się zorientować, że czas przewodzenia AV wynosi około 160 ms. Być może wynika to z częstości rytmu serca — niekiedy w stymulatorach czas opóźnienia AV (*AV delay*) ustawiany jest „dynamicznie”, czyli dopasowuje się według ustawień do częstości rytmu. Przykładowo, u tego pacjenta może wynosić właśnie 160 ms przy częstości rytmu serca 90/min, a przy częstości rytmu serca

Adres do korespondencji:

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



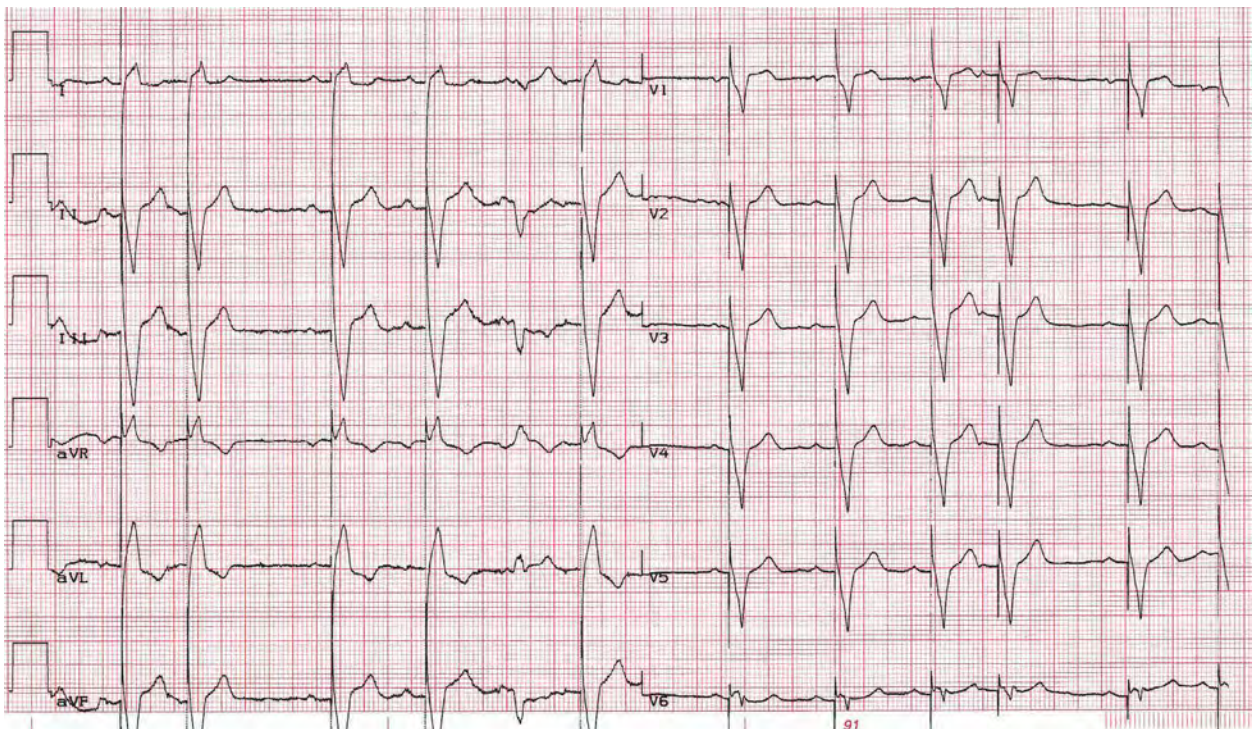
Rycina 1. Rytm zatokowy 91/min. Stymulacja komory w trybie VAT. Stymulacja skuteczna

60/min wynosiłby 200 ms. Pytanie, jakie musimy sobie zadać, brzmi: czy zależy nam na stymulacji komory? Gdyby to był pacjent z kardiomiopatią przerostową z zawężaniem drogi odpływu, to wówczas taki obraz by nas cieszył. U tych chorych stałość stymulacji komorowej jest pożądana — pozwala na redukcję gradientu. Inną grupę pacjentów stanowią chorzy ze stymulatorem z funkcją resynchronizacji. U nich również zależy nam na utrzymaniu stałej stymulacji komory. Opisywany pacjent nie zalicza się do żadnej z tych grup. W związku z tym należy się zastanowić, czy nie warto dokonać zmiany parametrów AV delay, pozwalając na zmniejszenie do minimum odsetka stymulacji komorowej. Oczywiście warunkiem koniecznym jest obecność zachowanego przewodzenia AV. To wszystko można sprawdzić podczas kontroli urządzenia i odpowiednio dobrać parametry, pamiętając, że zbyt długi czas przewodzenia AV, np. powyżej 350 ms, też nie jest korzystny. Popatrzmy teraz na zapis przedstawiony na rycinie 2.

W pierwszej ewolucji widoczna jest stymulacja przedsionka w czasie własnego załamka P — można powiedzieć: stymulacja przedsionka „pseudozsumowana” i „własny” zespół QRS. W kolejnych ewolucjach rytm zatokowy wynosi około 65/min i widoczna jest stymulacja komory, ale należy zauważyć, że występują ewolucje „pseudozsumowane”. Co oznacza określenie „pseudozsumowane”? Chodzi o to, że widzimy iglice stymulacji, ale zespół QRS ma morfologię „własnego” QRS, co możemy porównać z pierwszą ewolucją w odprowadzeniach kończynowych i przedsercowych. Spójrzmy na relacje czasowe iglic stymulacji i początku zespołów QRS w odprowadzeniach przedsercowych. Najpierw widzimy początek QRS, a po 40 ms iglice stymulacji. Na dolnym pasku możemy zauważyć, że cztery ostatnie ewolucje to „pełna” stymulacja komory. Widać też, że czas przewodzenia AV uległ skróceniu. Zapis EKG jasno wskazuje na potrzebę weryfikacji ustawień i algorytmów AV delay. W przypadku tego



Rycina 2. Rytm zatokowy około 65/min. Stymulacja komory w trybie VAT. Ewolucje pseudozsumowane. Na dolnym pasku ostatnie cztery ewolucje — pełna stymulacja komory. Widoczne skrócenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego w czasie wykonywania zapisu



Rycina 3. Rytm zatokowy, przesuw 25 mm/s. Stymulacja komory w trybie VAT. Pojedyncze pobudzenia przedsionkowe przewodzone przez stymulator. Jedno przedwczesne pobudzenie komorowe

pacjenta nie zależy nam na zwiększaniu odsetka stymulacji komorowej. Dodatkowo, ta stymulacja pojawia się w formie pseudosumowanej, czyli poza zużyciem baterii nic z niej nie wynika. Pewna „kosmetyka” ustawień AV *delay* mogłaby poprawić sytuację. Popatrzmy jeszcze raz na ten zapis EKG i podsumujmy, co widzimy: rytm zatokowy około 65/min; odchylenie osi w lewo; blok przedsionkowo-komorowy I stopnia; blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB, *right bundle branch block*) i blok przedniej wiązki lewej odnogi (LAH, *left anterior hemiblock*); cechy martwicy ściany przedniej. Do tego wszystkiego trzeba dodać nasz wcześniejszy opis stymulacji.

Na rycinie 3 stymulacja komory w trybie VAT jest widoczna nie tylko w pobudzeniach zatokowych, ale również w przedwczesnych pobudzeniach przedsionkowych (druga ewolucja w odprowadzeniach kończynowych i czwarta w odprowadzeniach przedsercowych). Takie arytmie przedsionkowe określamy jako „przewodzone przez stymulator”. Temu zagadnieniu będzie poświęcony kolejny artykuł w dziale „EKG w praktyce”.

Gwoli uzupełnienia opisu — piąta ewolucja w odprowadzeniach kończynowych nie ma związku ze stymulacją. Widzimy zatokowy załamek P i zaraz po nim zespół QRS. Wszystko wskazuje, że jest to pobudzenie komorowe — wcześniej i później nie ma ewolucji z tak krótkim „PQ”.

Kieszonkowe wytyczne ESC



Aplikacja mobilna Kieszonkowe wytyczne ESC

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



**Aplikacja dostępna bezpłatnie
dla wszystkich użytkowników:**



21-0050.019.005



Cykl *Virtual Meeting*:

Choroby Serca i Naczyń w praktyce

15703_Webi_ChSiN_22

28 kwietnia 2022 roku

26 maja 2022 roku

23 czerwca 2022 roku

15 września 2022 roku

13 października 2022 roku

24 listopada 2022 roku

15 grudnia 2022 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz



Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:

www.cyklchorobysercanaczyn.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



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



22-8152.001.002