

# Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2022, tom 19, nr 3, strony 93-144



**Papierosy a nadciśnienie tętnicze**  
*Cigarettes and arterial hypertension*  
Stanisław Surma, Krzysztof Narkiewicz

**Rozpoznawanie i leczenie HFpEF**  
*Diagnosis and treatment of HFpEF*  
Bożena Szyguła-Jurkiewicz, Emilia Kupczyk, Mariusz Gąsior

**Aktualne miejsce inhibitorów DPP-4 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2**  
*The current position of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes*  
Grzegorz Dzida, Jarosław Woroń, Maciej Małecki i wsp.

**Pacjentka z zespołem WPW**  
*Patient with WPW syndrome*  
Agnieszka Major, Katarzyna Starzyk, Paweł Wątek i wsp.

**EKG w stymulacji komory, tym razem w stymulacji VDD**  
*ECG in ventricular pacing, this time in VDD pacing*  
Rafał Baranowski

**Alkohol a migotanie przedsionków**  
*Alcohol and atrial fibrillation*  
Stanisław Surma, Michał O. Zembala, Krzysztof J. Filipiak

**OD 30 LAT**  
**AKTYWNI UCZESTNICZYMI**  
**W ROZWOJU NAUKI**  
**I EDUKACJI MEDYCZNEJ.**



W ciągu roku wydajemy  
ponad 800 publikacji



Publikujemy  
blisko 50 czasopism



Organizujemy  
ponad 300 konferencji  
i webinarów rocznie



Udostępniamy  
około 3000 godzin filmów  
edukacyjnych



Prowadzimy  
księgarnię medyczną  
Ikamed



Obsługujemy  
40 serwisów internetowych,  
oferujemy aplikacje mobilne

# 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. 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. Świątokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

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

e-mail: [redakcja@viamedica.pl](mailto:redakcja@viamedica.pl), wersja elektroniczna czasopisma

znajduje się na stronie: [https://journals.viamedica.pl/choroby\\_serca\\_i\\_naczyn](https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn)

e-mail: [prenumerata@viamedica.pl](mailto:prenumerata@viamedica.pl)

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

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

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

### Reklamy

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

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

tel.: +48 0 58 320 94 94, e-mail: [dsku1@viamedica.pl](mailto: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](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](http://www.chsin.viamedica.pl). W przypadku zainteresowania

współpracą lub pytań związanych z czasopismem prosimy o kontakt:

[chsin@viamedica.pl](mailto:chsin@viamedica.pl)

## Adres Redakcji

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

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

e-mail: [redakcja@viamedica.pl](mailto:redakcja@viamedica.pl)

[dsk@viamedica.pl](mailto:dsk@viamedica.pl), <http://www.viamedica.pl>

## Prenumerata

Cena za prenumeratę elektroniczną wynosi 90 zł dla odbiorców

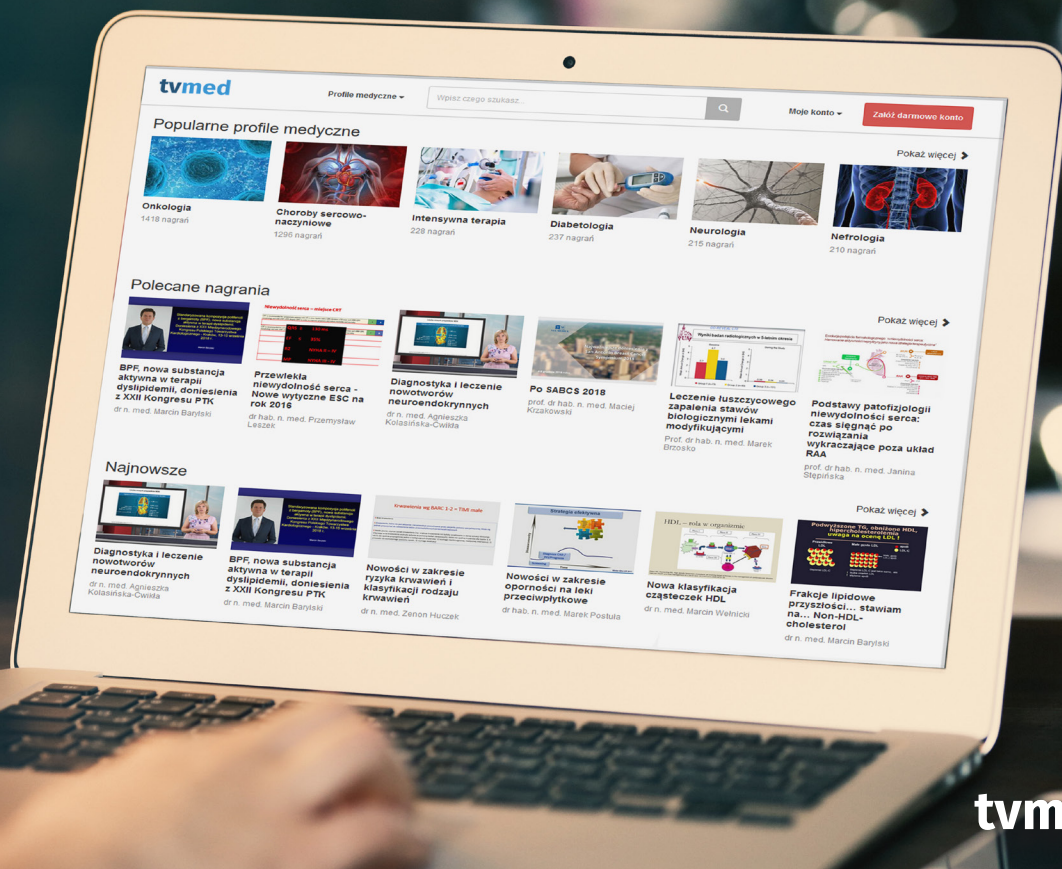
indywidualnych oraz 180 zł instytucji — tel.: 58 320 94 53,



21-0505.003.001



VIA MEDICA



tvmed | OGLĄDAJ  
TERAZ

12029\_TVmed\_2019

MULTIMEDIALNA  
PLATFORMA  
WIEDZY MEDYCZNEJ

# tvmed

- Ponad 5000 wyemitowanych nagrań
- Ponad 300 transmitowanych konferencji
- Ponad 2000 współpracujących z nami specjalistów
- Ponad 1600 godzin materiałów wideo

Dostęp do najlepszej wiedzy medycznej  
w ramach jednej prostej opłaty.  
Warto skorzystać już dziś!

[www.tvmed.pl](http://www.tvmed.pl)

# Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2022, tom 19, nr 3

## Spis treści

<i>Nadciśnienie tętnicze</i>	<b>Palenie papierosów a ryzyko nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu krążenia. Przegląd literatury i badań klinicznych</b> Smoking and the risk of arterial hypertension and other cardiovascular diseases. Review of the literature and clinical studies Stanisław Surma, Krzysztof Narkiewicz	93
<i>Niewydolność serca</i>	<b>Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory — rozpoznawanie i leczenie</b> Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: diagnosis and treatment Bożena Szyguła-Jurkiewicz, Emilia Kupczyk, Mariusz Gąsior	108
<i>Diabetokardiologia</i>	<b>Aktualne miejsce inhibitorów DPP-4 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2</b> The current position of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes Grzegorz Dzida, Jarosław Woron, Maciej Malecki, Irina Kowalska, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, Janusz Gumprecht, Anna E. Płatek, Filip M. Szymański	113
<i>Przypadki kliniczne</i>	<b>Kobieta w wieku 41 lat po przedszpitalnym nagłym zatrzymaniu krążenia i z rozpoznaniem zespołu WPW</b> 41-year-old woman after pre-hospital cardiac arrest and diagnosed with WPW syndrome Agnieszka Major, Katarzyna Starzyk, Paweł Wałek, Maciej Młodnicki, Konrad Strzębala, Michał Łabuz, Beata Wożakowska-Kapłon	122
<i>EKG w praktyce</i>	<b>EKG w stymulacji komory, tym razem w stymulacji VDD</b> ECG in ventricular pacing, this time in VDD pacing Rafał Baranowski	127
<i>Z pogranicza kardiologii</i>	<b>Od alkoholu do migotania przedsionków — dużo hałasu o...?</b> From alcohol to atrial fibrillation: much ado about...? Stanisław Surma, Michał O. Zembala, Krzysztof J. Filipiak	131



# Palenie papierosów a ryzyko nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu krążenia. Przegląd literatury i badań klinicznych

Smoking and the risk of arterial hypertension and other cardiovascular diseases  
Review of the literature and clinical studies

Stanisław Surma<sup>1, 2</sup> , Krzysztof Narkiewicz<sup>3</sup> 

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

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

<sup>3</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

## STRESZCZENIE

Palenie papierosów i nadciśnienie tętnicze są szeroko rozpowszechnionymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce. Osoby palące papierosy charakteryzują się wyższym ryzykiem zgonu oraz wyższym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu krążenia, a także gorszym rokowaniem w przebiegu choroby koronawirusowej 2019. Wyniki badań wskazują, że palenie papierosów, nawet okazjonalnie, również jest czynnikiem ryzyka zgonu. Nałóg ten pogarsza kontrolę ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Co ważne, bierne palenie, podobnie jak palenie aktywne, w istotny sposób zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. Ryzyko sercowo-naczyniowe jest także istotnie zwiększone u dzieci matek, które w trakcie ciąży paliły papierosy. Jakakolwiek interwencja antynikotynowa (ograniczenie palenia, rzucenie palenia, zastosowanie e-papierosów lub produktów tytoniowych opartych na podgrzewaniu tytoniu (HnB) obniża ryzyko sercowo-naczyniowe. Ryzyko to u byłych palaczy i tak pozostaje wyższe niż u osób, które nigdy papierosów nie paliły. Wykorzystanie e-papierosów lub papierosów typu HnB także zwiększa ryzyko sercowo-

-naczyniowe, dlatego nie zaleca się ich długotrwałego stosowania.

*Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (3), 93–107*

**Słowa kluczowe:** palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, choroby układu krążenia

## ABSTRACT

Cigarette smoking and arterial hypertension are widespread cardiovascular risk factors in Poland. Smokers have a higher risk of death and a higher risk of arterial hypertension and other cardiovascular diseases, as well as a worse prognosis in the course of coronavirus disease-19. Research results indicate that smoking, even on an occasional basis, is also a risk factor for death. Cigarette smoking worsens blood pressure control in hypertensive patients. Importantly, passive smoking, like active smoking, significantly increases cardiovascular risk. The cardiovascular risk is also significantly increased in the children of mothers who smoked during pregnancy. Any anti-smoking intervention [smoking restriction, quitting smoking, use of e-cigarettes or heat-not-burn (HnB)-type cigarettes] reduces cardiovascular risk. The cardiovascular risk of former smokers remains higher

## Adres do korespondencji:

Stanisław Surma

Wydział Nauk Medycznych w Katowicach  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
ul. Medyków 18, 40–752 Katowice  
e-mail: surma.stanislaw96@gmail.com

than that of never smokers. The use of e-cigarettes or HnB-type cigarettes also increases cardiovascular risk, so long-term use is not recommended.

Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (3), 93–107

**Key words:** smoking, arterial hypertension, cardiovascular disease

## WPROWADZENIE

Palenie papierosów jest szeroko rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia w Polsce i na świecie. Według analizy przeprowadzonej w ramach *Global Burden of Disease Study 2019*, obejmującej dane z 204 krajów/terytoriów, liczba aktywnych palaczy w 2019 roku wynosiła na świecie 1,14 mld. Co więcej, w 2019 roku palenie papierosów stanowiło główną przyczynę zgonów wśród mężczyzn [1]. W badaniu autorstwa Pinkas i wsp. [2], obejmującym 1011 Polaków w wieku powyżej 15 lat, oceniano rozpowszechnienie palenia papierosów tradycyjnych i papierosów elektronicznych (e-papierosów). Wykazano, że codzienne palenie papierosów deklarowało 21% badanych; 1,3% robiło to okazjonalnie, a 10,7% było palaczami tytoniu w przeszłości. Podgrzewany tytoń używało 0,4% badanych. Używanie e-papierosów kiedykolwiek zadeklarowało 4,0% badanych, a 1,4% to ich aktualni użytkownicy. Większy odsetek codziennych palaczy obserwowano wśród mężczyzn niż wśród kobiet (24,4% vs. 18,0%;  $p < 0,0001$ ) [2]. W badaniu Jankowskiego i wsp. obejmującym 1090 dorosłych Polaków wykazano, że 28,8% deklarowało codzienne palenie papierosów (27,1% kobiet i 30,8% mężczyzn), a 4,2% było palaczami okazjonalnymi (4,2% kobiet i 4,3% mężczyzn). Większość palaczy paliła papierosy tradycyjne (87,3%), 4,8% e-papierosy a 4% wykorzystywała systemy do podgrzewania tytoniu [3].

Podsumowując, rozpowszechnienie palenia papierosów w Polsce nadal jest duże i wciąż pozostaje istotnym problemem.

Nadciśnienie tętnicze jest główną przyczyną przedwczesnych zgonów i chorób układu krążenia na świecie [4]. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w ostatnich kilkudziesięciu latach podwoiła się. W 1990 roku liczba chorych z nadciśnieniem tętniczym na świecie wynosiła 648 mln, natomiast w roku 2019 już 1,278 mld [5]. W Polsce odsetek dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym wynosi 42,7% [6]. Warto wspomnieć, że zwiększenie ciśnienia tętniczego nawet już powyżej 120/80 mm Hg wiąże się z gorszym rokowaniem sercowo-naczyniowym w przyszłości [7]. Duże rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego jest w znacznej mierze spowodowane

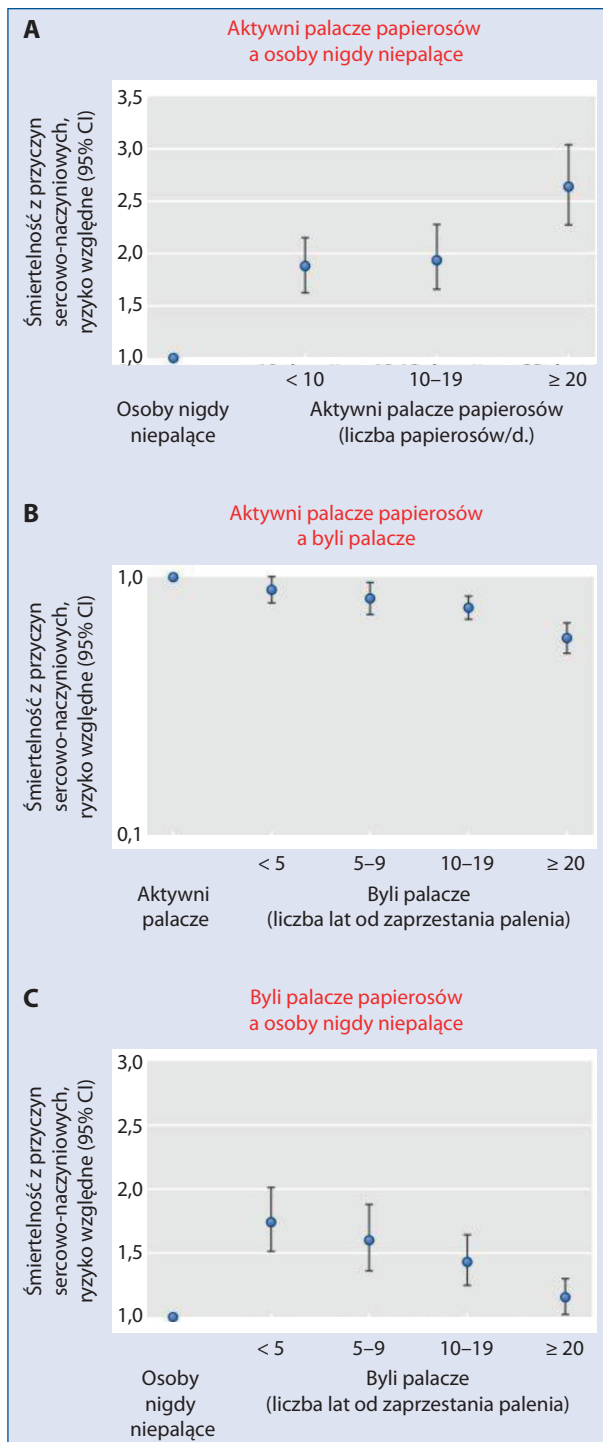
powszechnym występowaniem czynników ryzyka jego wystąpienia. We wcześniejszym przeglądzie literatury wykazaliśmy, że wiedza zarówno osób młodszych, jak i starszych w zakresie czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego była niezadowalająca [8, 9]. W niniejszym artykule podsumowano wiedzę dotyczącą wpływu palenia papierosów na ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu krążenia.

## PALENIE PAPIEROSÓW A ŚMIERTELNOŚĆ OGÓLNA

W metaanalizie obejmującej wyniki 17 badań przeprowadzonej przez Gellert i wsp. [10] wykazano, że aktywni palacze papierosów (w wieku  $\geq 60$  lat) charakteryzowali się istotnie wyższym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny (względna śmiertelność = 1,83; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 1,65–2,03). Co więcej, byli palacze także charakteryzowali się zwiększonym ryzykiem zgonu (względna śmiertelność = 1,34; 95% CI: 1,28–1,40) [10]. Podobne wyniki uzyskali Mons i wsp. [11] w nowszej metaanalizie z 2015 roku, która obejmowała ponad pół miliona osób. Wykazano, że zarówno aktywni, jak i byli palacze charakteryzowali się znamienne wyższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (odpowiednio współczynnik ryzyka = 2,07; 95% CI: 1,82–2,36 oraz 1,37; 95% CI: 1,25–1,49). Co więcej, autorzy badania dokonali analizy dotyczącej liczby dziennie wypalanych papierosów oraz liczby lat od zaprzestania palenia na utrzymanie się zwiększonego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (ryc. 1). Jednoznacznie wykazano, że aktywni palacze papierosów charakteryzują się wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Zaprzestanie palenia, z roku na rok, wiąże się z obniżeniem wyjściowo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu z aktywnymi palaczami, natomiast nawet po 20 latach pozostaje wyższe niż u osób, które nigdy nie paliły tytoniu [11].

Interesujących danych dostarczyło prospektywne badanie autorstwa Inoue-Choi i wsp. [11]. Badacze ci wskazali, że w Stanach Zjednoczonych zwiększa się odsetek osób palących z małą intensywnością (niecodziennie, okazjonalnie). Wykazano, że zarówno osoby palące codziennie, palące okazjonalnie (ale wcześniej palący codziennie), jak





**Rycina 1A–C.** Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w zależności od różnych wzorców palenia papierosów (opracowano na podstawie [11]); CI (*confidence interval*) — przedział ufności

i osoby palące okazjonalnie przez całe życie charakteryzowały się istotnie zwiększonym, odpowiednio o 132%, 93% oraz 82%, ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny. Dlatego też palenie papierosów, bez względu na wzorec korzystania z tej używki, jest bardzo szkodliwe dla zdrowia [12].

Podsumowując, palenie papierosów, nałogowe czy okazjonalne, zwiększa ryzyko zgonu. Wyższe ryzyko zgonu u osób palących papierosy obniża się po rzuceniu palenia, ale i tak pozostaje wyższe niż u osób, które nigdy nie korzystały z tych używek.

### PALENIE PAPIEROSÓW W CZASIE PANDEMII COVID-19

Ze względu na pandemię choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) warto przytoczyć wyniki metaanalizy obejmującej ponad 11 tys. chorych na COVID-19 przeprowadzoną przez Patanavanich i Glantz [13]. W metaanalizie tej wykazano, że osoby palące papierosy charakteryzowały się istotnie zwiększonym, bo o 91%, ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 [13]. W innej metaanalizie, obejmującej ponad 32 tys. hospitalizowanych chorych z COVID-19, Reddy i wsp. [14] także analizowali wpływ palenia papierosów na przebieg tej choroby. Dowiedziano, że aktywni palacze papierosów charakteryzowali się o 98% wyższym ryzykiem ciężkiego lub krytycznie ciężkiego przebiegu COVID-19. Co więcej, osoby, które paliły papierosy w przeszłości, również charakteryzowały się istotnie, bo aż o 35%, wyższym ryzykiem ciężkiego lub krytycznie ciężkiego przebiegu COVID-19, a także istotnie wyższym, bo aż o 26%, ryzykiem zgonu [14].

Podsumowując, palenie papierosów — zarówno aktualne, jak i wcześniejsze — wpływa niekorzystnie na rokowanie w COVID-19.

### PALENIE PAPIEROSÓW A RYZYKO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I INNYCH CHOROÓB UKŁADU KRĄŻENIA

Palenie papierosów wiąże się ze zwiększeniem ciśnienia tętniczego. W badaniu Zhang i wsp. [15], obejmującym 8801 osób, w tym prawie 80% aktywnych palaczy papierosów, oceniano wpływ długości palenia na ciśnienie tętnicze. Stwierdzono, że każdy dodatkowy rok palenia papierosów był związany z zwiększeniem skurczowego ciśnienia tętniczego o 0,325 mm Hg (95% CI: 0,296–0,354 mm Hg;  $p < 0,001$ ) [15]. W metaanalizie z randomizacją Mendla, przeprowadzoną przez Linneberg i wsp. [16] i obejmującą ponad 141 tys. osób, wykazano, że każdy dodatkowo wypalany papieros/dobę prowadził do zwiększenia częstości rytmu serca (0,21/min; 95% CI: 0,19–0,24), skurczowego ciśnienia tętniczego (0,08 mm Hg; 95% CI: 0,03–0,13 mm Hg) oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego (0,05 mm Hg; 95% CI: 0,02–0,08 mm Hg) [16]. W badaniu Halperin i wsp. [17] oceniano wpływ palenia papierosów na ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego w grupie ponad 13 tys. mężczyzn. Wykazano, że w porównaniu z osobami, które

nigdy nie paliły papierosów, byłych i aktualnych palaczy cechowało istotnie zwiększone ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego — odpowiednio o 8% oraz 15% [17]. W badaniu Leskiv i wsp. [18] porównywano ciśnienie tętnicze zależnie od statusu palenia papierosów (aktywni palacze, byli palacze, osoby nigdy niepalące) u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wykazano, że najwyższe ciśnienie tętnicze, zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe, charakteryzowało chorych, którzy byli aktywnymi palaczami papierosów ( $164 \pm 20$  mm Hg vs.  $147 \pm 9$  mm Hg oraz  $94 \pm 4$  mm Hg vs.  $93 \pm 7$  mm Hg). Co więcej, w badaniu tym oceniano krótkoterminowy efekt wypalenia papierosa na ciśnienie tętnicze. Stwierdzono, że 5 i 20 min po wypaleniu papierosa skurczowe ciśnienie tętnicze zwiększało się odpowiednio o 4 mm Hg i 9 mm Hg. Nie obserwowano natomiast zmian rozkurczowego ciśnienia tętniczego [18]. W badaniu Takase i wsp. [19] oceniano z kolei wpływ nałogowego palenia papierosów na centralne ciśnienie tętnicze. Stwierdzono, że nałogowe palenie papierosów istotnie zwiększało centralne skurczowe ciśnienie tętnicze, szczególnie u chorych z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym [19]. W innym interesującym badaniu, przeprowadzonym przez Nagatomo i wsp. [20], także oceniano centralne ciśnienie tętnicze w zależności od wzorca palenia papierosów (osoby nigdy niepalące, palące w stopniu łagodnym do umiarkowanego oraz nałogowi palacze). Stwierdzono, że centralne skurczowe ciśnienie tętnicze było istotnie zwiększone u nałogowych palaczy i osób palących w stopniu łagodnym do umiarkowanego w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi (odpowiednio: 123 mm Hg vs. 117 mm Hg vs. 112 mm Hg). Co ważne z klinicznego punktu widzenia, zmiany ciśnienia tętniczego obserwowane w pomiarze centralnym nie były tak wyraźne w pomiarze obwodowym. Wskazuje to, że palenie papierosów może silniej wpływać na centralne ciśnienie tętnicze, a częstość nadciśnienia tętniczego (rozpoznawanego na podstawie obwodowego pomiaru ciśnienia tętniczego) spowodowanego korzystaniem z tych używek może być niedoszacowana [20].

Warto przytoczyć w tym miejscu wyniki badania Bjartveit i Tverdal [21], w którym oceniano wpływ palenia niewielkiej liczby papierosów (1–4/d.) na ryzyko sercowo-naczyniowe wśród ponad 19 tys. kobiet i ponad 23 tys. mężczyzn. Wykazano, że wypalanie 1–4 papierosów/dobę istotnie, bo o 194% i 174%, zwiększało ryzyko choroby niedokrwiennej serca odpowiednio u kobiet i mężczyzn [21].

Istotne znacznie w negatywnym wpływie palenia papierosów na czynność układu krążenia mogą mieć predyspozycje genetyczne. Nikotyna jest przede wszystkim

metabolizowana w wątrobie przez CYP2A6 (80%), dlatego też polimorfizmy genu *CYP2A6* mogą mieć istotne znaczenie dla ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego u palaczy papierosów. W badaniu Liu i wsp. [22] próbowano ustalić związek między genotypem *CYP2A6* a paleniem papierosów i nadciśnieniem tętniczym. Badaniem objęto 954 mężczyzn palących papierosy. Ogólnie dowiedziono, że mężczyźni, którzy wypalali ponad 15 papierosów/dobę, charakteryzowali się istotnie wyższym, o 59%, ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Analiza podgrup ze względu na genotyp *CYP2A6* wykazała, że mężczyźni będący tak zwanymi *normal metabolizers*, którzy palili więcej niż 15 papierosów/dobę, charakteryzowali się najwyższym, bo 104-procentowym, wzrostem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Autorzy badania podsumowali, że palenie papierosów wiązało się dodatkowo z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego, a związek ten był modulowany przez genotyp *CYP2A6* [22]. W badaniu autorstwa Halldén i wsp. [23] oceniano związek między polimorfizmami genu *BDNF* (*brain derived neurotrophic factor* [neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego]) a ryzykiem zachorowalności i zgonu u palaczy papierosów. Badaniem objęto ponad 25 tys. osób, w tym ponad 6 tys. palaczy papierosów, natomiast okres obserwacji wynosił 12 lat. Wykazano, że osoby palące, które posiadały allel rs4923461 genu *BDNF*, charakteryzowały się istotnie wyższym, o 23%, ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Stwierdzono zatem, że polimorfizmy genu *BDNF* mogą szczególnie predysponować palaczy papierosów do utraty zdrowia [23]. W badaniu autorstwa Larsson i wsp. [24], z wykorzystaniem randomizacji Mendla, dokonano próby podsumowania związku między genetyczną predyspozycją do palenia papierosów a ryzykiem sercowo-naczyniowym. Stwierdzono istotny związek między genetyczną predyspozycją do palenia papierosów a wyższym ryzykiem wystąpienia: choroby naczyń obwodowych o 81%, tętniaka aorty brzusznej o 74%, niewydolności serca o 53%, krwotoku podpajęczynówkowego o 42%, choroby wieńcowej o 36%, zatorowości płucnej o 32%, przemijającego ataku niedokrwiennego mózgu o 31%, udaru niedokrwiennego o 30%, zakrzepicy żył głębokich o 29%, zwężenia zastawki aortalnej o 22%, nadciśnienia tętniczego o 21% oraz migotania przedsionków o 18% [24].

W bardzo interesującym badaniu autorstwa Banks i wsp. [25], obejmującym ponad 180 tys. osób w wieku co najmniej 45 lat bez chorób układu krążenia/nowotworów w wywiadzie i obserwowanych ponad 7 lat, oceniano wpływ palenia papierosów na ryzyko sercowo-naczynio-

**Tabela 1. Ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (10. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych [ICD-10, *International Classification of Diseases 10<sup>th</sup> Revision*]) u osób palących papierosy w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi (opracowano na podstawie [25])**

Choroba	Zwiększenie RR* w odniesieniu do niepalących (%)
Miażdżyca	↑ o 560
Tętniak i rozwarstwienie aorty	↑ o 492
Zatorowość i zakrzepica tętnicza	↑ o 312
Inne postacie tętniaka	↑ o 225
Ostry zawał serca	↑ o 145
Zatrzymanie akcji serca	↑ o 139
Inne ostre postacie choroby niedokrwiennej serca	↑ o 133
Niewydolność serca	↑ o 123
Zawał mózgu	↑ o 101
Kardiomiopatia	↑ o 88
Udar mózgu, nieokreślony jako krwotoczny lub niedokrwienny	↑ o 70
Częstoskurcz napadowy	↑ o 50
Zator płucny	↑ o 41
Choroba niedokrwienności serca	↑ o 36
Nadciśnienie tętnicze	↑ o 34
Migotanie i trzepotanie przedsionków	↑ o 31
Przemijające ataki niedokrwienne mózgu i zespoły pokrewne	↑ o 31

\*Ryzyko względne (RR, *relative risk*) skorygowane o wiek, płeć, region zamieszkania, spożycie alkoholu, roczny dochód gospodarstwa domowego i poziom wykształcenia

we. Wyniki tego ważnego badania obserwacyjnego przedstawiono w tabeli 1 oraz na rycinie 2.

W badaniu tych autorów wykazano zatem istotny związek między paleniem papierosów a zwiększeniem ryzyka wystąpienia licznych chorób układu krążenia. Co więcej, zaobserwowano, że zaprzestanie palenia obniża ryzyko chorób układu krążenia, ale i tak pozostaje ono zwiększone w porównaniu z występującym u osób niepalących papierosów [25].

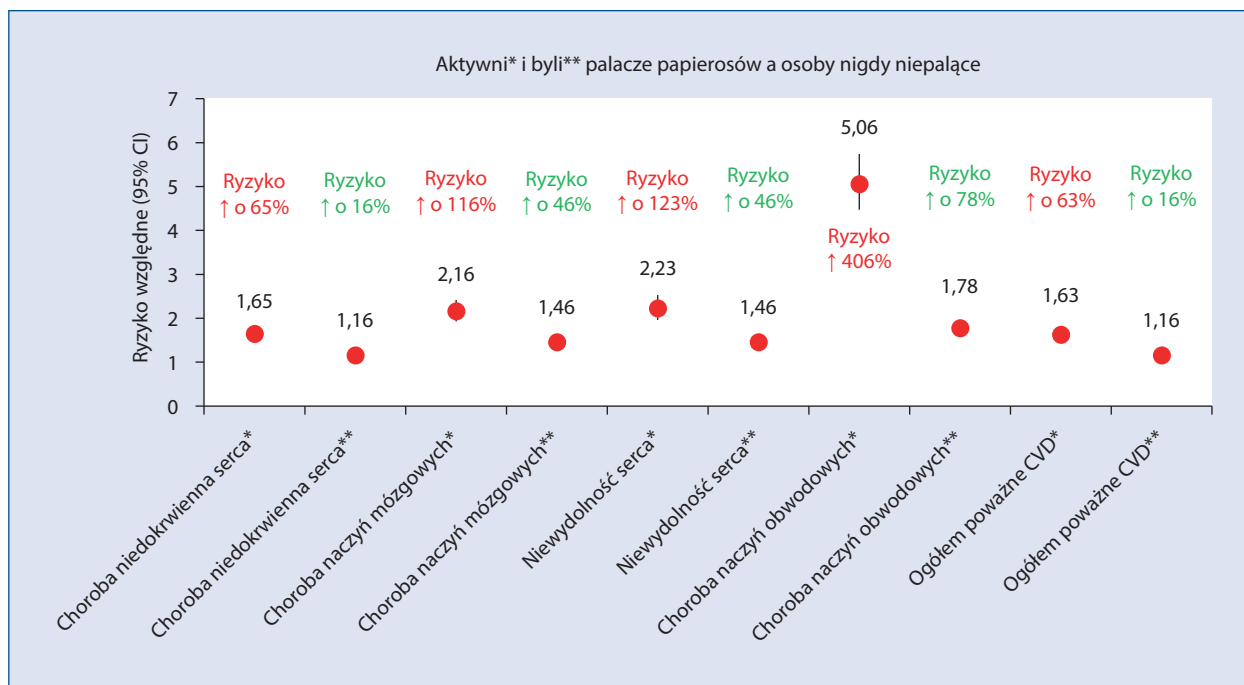
Należy także pamiętać, że palenie papierosów zmniejsza skuteczność leczenia przeciwnadciśnieniowego. W badaniu autorstwa Mahmud i wsp. [26], obejmującym 305 chorych z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, analizowano związek między wzorcem palenia papierosów a skutecznością włączonej terapii przeciwnadciśnieniowej. Oceniano zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz częstości rytmu serca przed rozpoczęciem terapii przeciwnadciśnieniowej (monoterapia) i miesiąc po jej rozpoczęciu. Wykazano, że zarówno aktywni, jak i byli palacze charakteryzowali się słabszą odpowiedzią hipotensyjną na leczenie niż osoby, które nigdy nie paliły papierosów (odpowiednio skurczowe ciśnienie tętnicze:  $4 \pm 1,7$  mm Hg vs.  $13,6 \pm 1$  mm Hg vs.  $17,6 \pm 1$  mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze:  $6,5 \pm 1,0$  vs.  $8,7 \pm 0,8$  vs.  $10 \pm 0,7$ ;  $p < 0,01$ ).

Obserwowane efekty były niezależne od wieku, płci i wskaźnika masy ciała chorych [26].

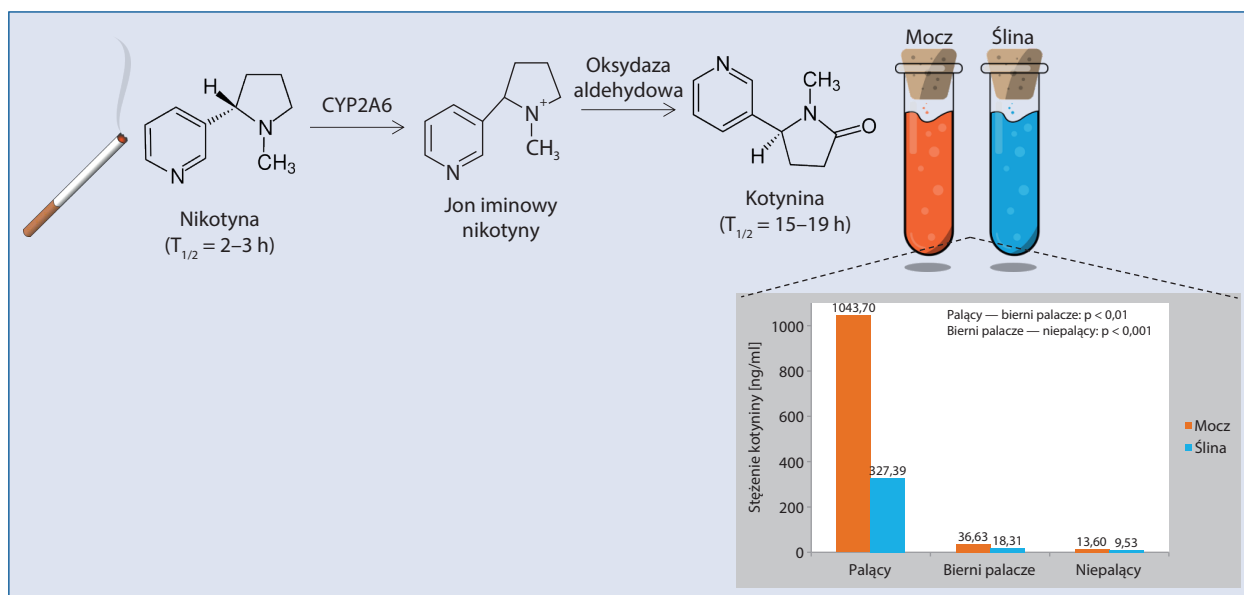
Podsumowując, palenie papierosów istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego i wielu innych chorób układu sercowo-naczyniowego. Występowanie pewnych polimorfizmów genetycznych może nasilać negatywny wpływ palenia papierosów na układ krążenia. Palenie papierosów istotnie pogarsza skuteczność leczenia przeciwnadciśnieniowego.

## BIERNE PALENIE A RYZYKO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I INNYCH CHOROBY UKŁADU KRĄŻENIA

Problem biernego palenia jest bardzo istotny z punktu widzenia zdrowia publicznego. W badaniu Ma i wsp. [27] opublikowanym w 2021 roku na łamach czasopisma „Lancet” oceniano rozpowszechnienie biernego narażenia na dym papierosowy wśród ponad miliona osób w wieku 12–16 lat pochodzących z ponad 100 krajów/terytoriów. Stwierdzono, że codziennej bierną ekspozycji na dym papierosowy doświadczało 32,5% badanych. Częstość codziennego biernego palenia w miejscach publicznych była większa niż w domu (23,5% vs. 12,3%) [27]. W badaniu Lindsay i wsp. [28] wykazano, że osoby narażone na dym papierosowy (szczególnie w domu) charakteryzowały się istotnie wyższym stężeniem kotyniny w moczu



**Rycina 2.** Wpływ palenia papierosów (aktualnego i wcześniejszego w porównaniu z niepaleniem) na ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia (CVD, cardiovascular disease) (opracowano na podstawie [25]); CI (confidence interval) — przedział ufności



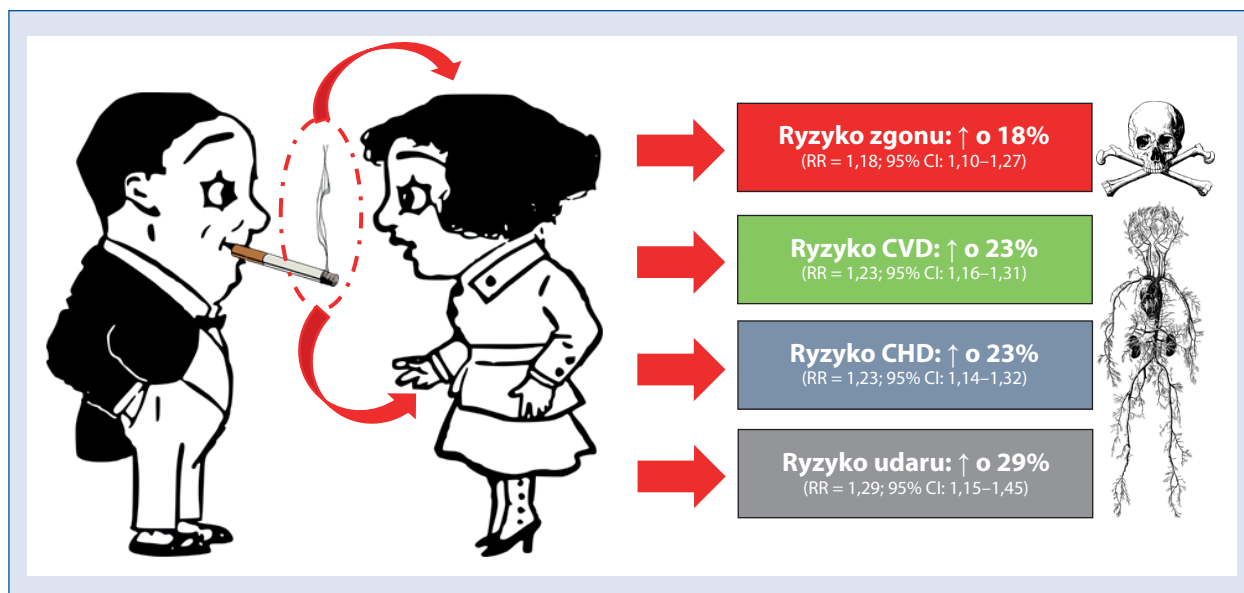
**Rycina 3.** Metabolizm nikotyny oraz stężenie kotyniny w moczu lub ślinie u osób palących, biernych palaczy i osób niepalących (opracowano na podstawie [29, 30])

( $p \leq 0,001$ ), będącej biomarkerem narażenia na dym tytoniowy (ryc. 3 [29, 30]).

W metaanalizie przeprowadzonej przez Lv i wsp. [30] oceniono wpływ biernego palenia (najczęściej w domu) na ryzyko zgonu oraz ryzyko wystąpienia chorób układu

krążenia. Stwierdzono, że bierne palenie było bardzo szkodliwe dla zdrowia (ryc. 4) [31].

Podobne wyniki uzyskali Khoramdadi i wsp. w metaanalizie wyników 18 badań klinicznych. Badacze ci stwierdzili, że bierne palenie zwiększało o 28% ryzyko



**Rycina 4.** Wpływ biernego palenia na ryzyko zgonu i ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia (CVD, cardiovascular disease) (opracowano na podstawie [31]); RR (relative risk) — ryzyko względne; CI (confidence interval) — przedział ufności; CHD (coronary heart disease) — choroba wieńcowa

wystąpienia chorób układu krążenia oraz o 12% ryzyko zgonu z powodu tych chorób [32].

W badaniu autorstwa Kim i wsp. [33] oceniano wpływ biernego palenia na ryzyko nadciśnienia tętniczego u 106 268 osób nigdy niepalących papierosów (weryfikacja na podstawie oceny stężenia kotyniny w moczu). Wykazano, że bierne palenie znamienne, o 16%, zwiększało ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, przy czym narażenie na dym papierosowy w domu bardziej zwiększało to ryzyko niż ekspozycja na niego w miejscu pracy (22% vs. 15%) [33]. W metaanalizie William i wsp. [34], obejmującej ponad 5 mln osób, po uwzględnieniu innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego ujawniono, że bierne palenie znamienne, o 25%, zwiększało ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Kobiety były bardziej narażone na ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego z powodu biernego palenia (ryzyko: wyższe o 28%) [34]. W badaniu autorstwa Park i wsp. [35] obejmującym ponad 10 tys. osób, które papierosów nigdy nie paliły, oceniano, w zależności od czasu ekspozycji, wpływ biernego palenia na ciśnienie tętnicze. W badaniu tym także wykazano, że kobiety będące biernymi palaczkami (ekspozycja na dym papierosowy  $\geq 2$  h/d.) były bardziej narażone na wystąpienie nadciśnienia tętniczego (iloraz szans = 1,50; 95% CI: 1,10–2,04) [35]. W badaniu Seyedzadeh i wsp. [36] obejmującym z kolei 80 dzieci narażonych na dym papierosowy oraz 80 niebędących biernymi palaczami oceniano różnice w ciśnieniu tętniczym. Stwierdzono, że

ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, było istotnie zwiększone u dzieci będących biernymi palaczami (odpowiednio: skurczowe ciśnienie tętnicze  $109,3 \pm 9,97$  mm Hg vs.  $105,46 \pm 8,98$  mm Hg oraz rozkurczowe ciśnienie tętnicze  $64,92 \pm 7,36$  mm Hg vs.  $62,5 \pm 7,01$  mm Hg;  $p < 0,05$ ) [36]. Z klinicznego punktu widzenia bardzo istotne wydają się wyniki badania Makris i wsp. [37], w którym stwierdzono, że u biernych palaczy, w porównaniu z osobami nienarażonymi na dym papierosowy, znacznie częściej występowało maskowane nadciśnienie tętnicze (23% vs. 8%;  $p < 0,01$ ) [37].

Warto wspomnieć również o metaanalizie przeprowadzonej przez Kim i wsp. [38], w której stwierdzono, że bierne palenie zwiększało o 30% ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego. W innej metaanalizie Kim i wsp. [39] dowiedziono z kolei, że bierne palenie zwiększało o 40% ryzyko wystąpienia cukrzycy u kobiet (u mężczyzn zależność ta nie osiągnęła istotności statystycznej). W jeszcze innym badaniu Kim i wsp. [40] wykazano, że bierne palenie wiązało się istotnie ze zwiększeniem stężenia triglicerydów w surowicy.

W metaanalizie Zhang i wsp. [41] oszacowano, że 7,15% i 6,77% wszystkich przypadków chorób układu krążenia odpowiednio u kobiet i mężczyzn na całym świecie jest spowodowanych biernym narażeniem na dym papierosowy. W opublikowanym niedawno przeglądzie literatury autorstwa Skipina i wsp. [42] podsumowano, że związek między biernym paleniem a nadciśnieniem tętniczym jest

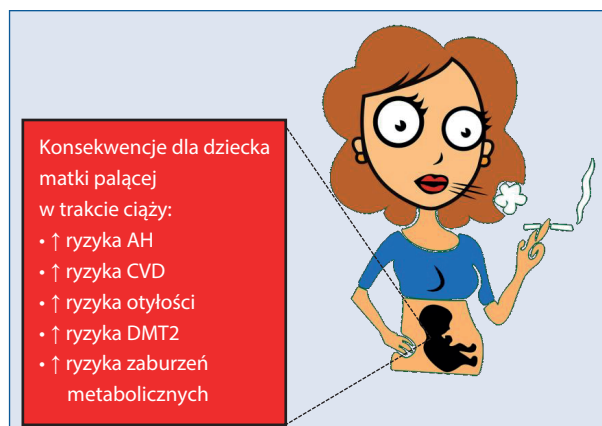
prawie tak samo duży jak w przypadku aktywnego palenia papierosów z ryzykiem wystąpienia tej choroby.

Podsumowując, biernie palenie zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu krążenia w podobny sposób jak czyni to aktywne palenie papierosów.

### PALENIE PAPIEROSÓW W TRAKCIE CIĄŻY A RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE U POTOMSTWA

Palenie papierosów w trakcie ciąży pozostaje istotnym problemem na całym świecie. W metaanalizie przeprowadzonej przez Lange i wsp. [43], obejmującej dane z 295 badań, oceniano globalne rozpowszechnienie palenia papierosów w trakcie ciąży. Wykazano, że rozpowszechnienie to wynosiło średnio 1,7%, przy czym w regionie europejskim odsetek ten był znacznie większy i osiągał aż 8,1%. Spośród kobiet, które paliły w trakcie ciąży (globalnie), 72,5% paliło codziennie, a 27,5% okazjonalnie [43].

W badaniu Geerts i wsp. [44] obejmującym 456 niemowląt oceniano wpływ palenia papierosów przez ich matki w trakcie ciąży na ciśnienie tętnicze. Wykazano, że u dzieci tych skurczowe ciśnienie tętnicze było istotnie zwiększone (różnica = 5,4 mm Hg; 95% CI: 1,2–9,7) [44]. Z kolei w badaniu autorstwa Högberg i wsp. [45], które obejmowało ponad 87 tys. młodych mężczyzn, analizowano wpływ palenia papierosów przez matki w trakcie ciąży na ich ciśnienie tętnicze w późnym okresie dojrzewania. Wykazano niewielkie, lecz znamienne zwiększenie ciśnienia tętniczego u synów matek, które paliły papierosy w trakcie ciąży [45]. W trwającym 18 lat badaniu obserwacyjnym autorstwa Leybovitz-Haleluya i wsp. [46] oceniano wpływ palenia podczas ciąży na ryzyko sercowo-naczyniowe u potomstwa. Badaniem objęto ponad 242 tys. noworodków, z których prawie 3 tys. urodziły się matkom palących podczas ciąży. Udowodniono, że potomstwo tych matek charakteryzowało się istotnie, bo o 110%, zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w długoterminowej obserwacji [46]. Co więcej, w badaniu przeprowadzonym przez Mamun i wsp. [47] stwierdzono, że dzieci matek, które paliły podczas ciąży, charakteryzowały się większymi wartościami wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), obwodu talii (WC, *waist circumference*), stosunku talii do bioder (*waist-hip-ratio*) oraz tętna. Ponadto dzieci te w wieku 21 lat charakteryzowały się wyższym o 79% ryzykiem rozwoju otyłości [47]. W przeglądzie literatury przeprowadzonym przez Raghuvier i wsp. [48] wskazano, że biernie palenie wśród dzieci jest związane z upośledzeniem funkcji i struktury naczyń krwionośnych, przyspie-



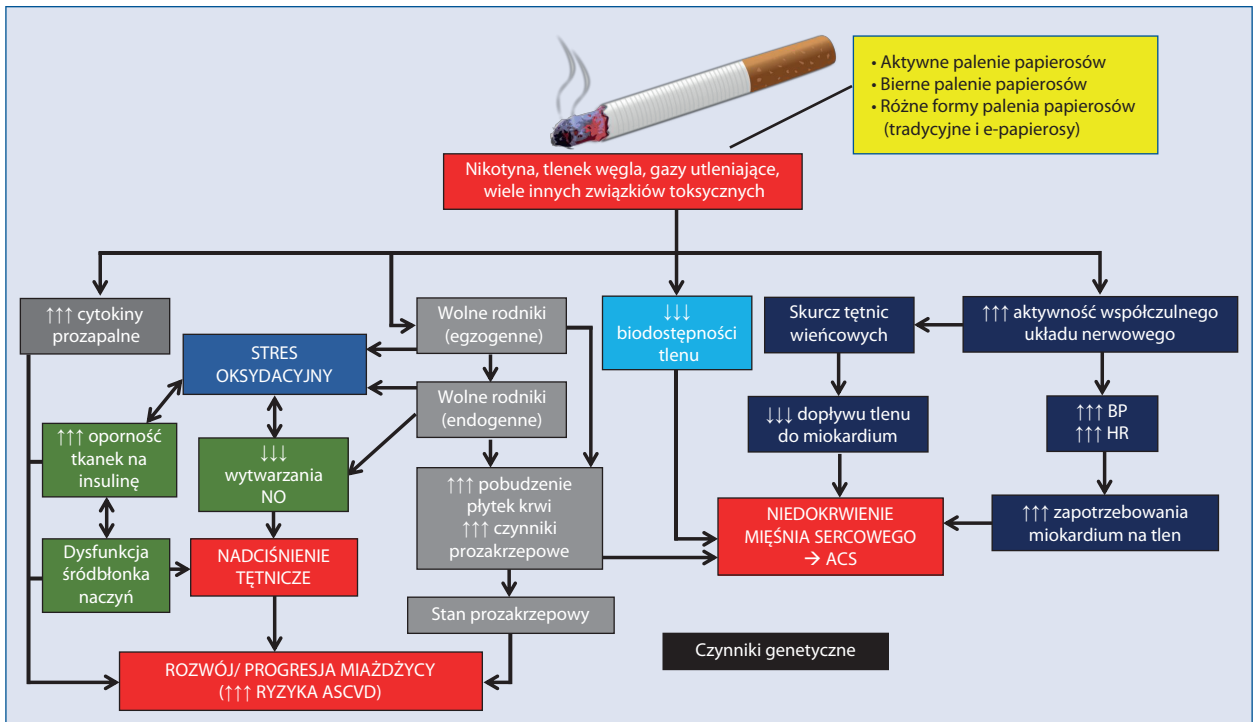
**Rycina 5.** Wpływ palenia papierosów w trakcie ciąży na ryzyko sercowo-naczyniowe dziecka w przyszłości; AH (*arterial hypertension*) — nadciśnienie tętnicze; CVD (*cardiovascular disease*) — choroby układu krążenia; DMT2 (*diabetes mellitus type 2*) — cukrzyca typu 2

szeniem progresji miażdżycy, zaburzeniami rytmu serca, zaburzeniami metabolicznymi (otyłość, oporność tkanek na insulinę, dyslipidemia) i tym samym zwiększeniem ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia w przyszłości.

Wpływ palenia papierosów w trakcie ciąży na zdrowie sercowo-naczyniowe potomstwa podsumowano na rycinie 5.

### PALENIE PAPIEROSÓW A RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE — MECHANIZMY PATOFIZJOLOGICZNE

Wykazano, że pod wpływem palenia papierosów dochodzi do pobudzenia współczulnego układu nerwowego (pomiar aktywności pozazwojowych nerwów współczulnych unerwiających naczynia krwionośne mięśni szkieletowych [MSNA, *muscle sympathetic nerve activity*] oraz aktywności pozazwojowych nerwów współczulnych unerwiających skórę [SSNA, *skin sympathetic nerve activity*]) [49, 50]. Co więcej, wskazuje się, że reakcje autonomicznego układu nerwowego na palenie papierosów zależą od wieku. Zwiększenie ciśnienia tętniczego u palaczy młodszych i w średnim wieku jest podobne, natomiast ci pierwsi reagują na palenie wyraźnym wzrostem częstości rytmu serca i zwrotnym zmniejszeniem aktywności współczulnej. U osób w średnim wieku zwiększenie częstości rytmu serca jest mniej wyraźne, ale aktywności współczulnej nie tłumi zwrotnie podwyższone ciśnienie tętnicze [51]. Związki patofizjologiczne odpowiadające za zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego u osób palących papierosy podsumowano na rycinie 6 [52–54].



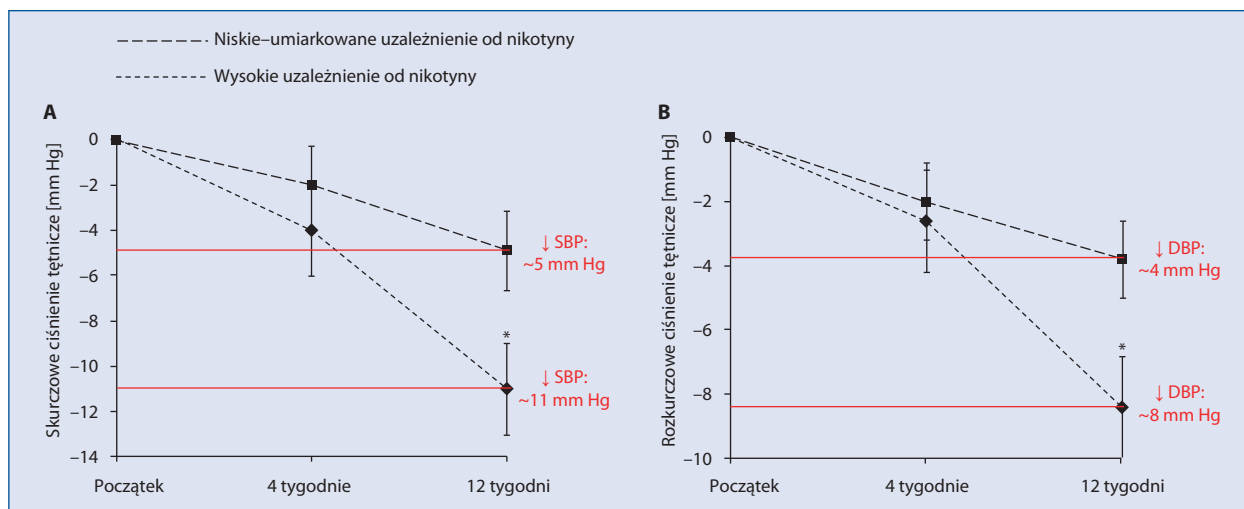
**Rycina 6.** Podsumowanie najważniejszych mechanizmów patofizjologicznych łączących palenie papierosów ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (opracowano na podstawie [52–54]); ACS (*acute coronary syndrome*) — ostry zespół wieńcowy; ASCVD (*atherosclerotic cardiovascular disease*) — choroby układu krążenia pochodzenia miażdżycowego; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; HR (*heart rhythm*) — częstość rytmu serca; NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu

Reasumując, palenie papierosów pobudza wiele mechanizmów patofizjologicznych, czego efektem jest zwiększenie ryzyka wystąpienia licznych chorób układu krążenia.

#### WPLYW OGRANICZENIA/RZUCENIA BĄDŹ ZMIANY WZORCA PALENIA PAPIEROSÓW NA RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

W metaanalizie 19 badań przeprowadzonej przez Chang i wsp. [55] próbowano odpowiedzieć na pytanie, w jaki sposób ograniczenie palenia papierosów wpływa na zdrowie, w tym ryzyko sercowo-naczyniowe. Wykazano, że osoby, które zmniejszyły liczbę wypalanych papierosów z 15–20/dobę i więcej do mniej niż 10/dobę, osiągnęły wiele korzyści zdrowotnych. Co interesujące, u osób które ograniczyły palenie jedynie z co najmniej 15–20 papierosów/dobę do 10–19 papierosów/dobę nie wykazano wpływu tej interwencji na ryzyko sercowo-naczyniowe. Wyniki tego badania wskazują, że jedynie znaczące ograniczenie liczby dziennie wypalanych papierosów może obniżyć ryzyko wystąpienia raka płuc o 40%, chorób układu krążenia o 22%, choroby wieńcowej o 22% oraz zgonu z dowolnej przyczyny o 28% [55].

W badaniu autorstwa Takami i Saito [56] oceniano zmiany czynności układu krążenia u 70 chorych, którzy poddali się leczeniu wardenikliną (częściowy antagonist receptorów nikotynowych), by rzucić palenie papierosów. Czynność układu krążenia oceniano przed trwającą 12 tygodni interwencją farmakologiczną oraz 60 tygodni po niej. Uzyskane wyniki porównywano między osobami, którym udało się rzucić palenie, z tymi, którym się nie udało tego dokonać. Wykazano, że zaprzestanie palenia papierosów spowodowało istotnie zmniejszenie centralnego ciśnienia tętniczego ( $-7,1 \pm 1,4$  mm Hg) oraz poprawę czynności śródbłonna naczyń [56]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu Yu-Jie i wsp., w którym stwierdzono, że rzucenie palenia prowadziło do zmniejszenia sztywności tętnic [57]. W badaniu autorstwa Ioakeimidis i wsp. [58] oceniano wpływ zaprzestania palenia papierosów na ciśnienie tętnicze u chorych z nadciśnieniem tętniczym, którzy poddali się terapii wardenikliną. Badaniem objęto 89 chorych z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe. Interwencja trwała 12 tygodni, natomiast stopień uzależnienia od nikotyny (wysoki, umiarkowany i niski) oceniano na podstawie *Fagerstrom Test for Nicotine Dependence*. Wykazano, że skurczowe



**Rycina 7A, B.** Wpływ zaprzestania palenia papierosów na ciśnienie tętnicze u chorych z nadciśnieniem tętniczym zależnie od stopnia uzależnienia od nikotyny (opracowano na podstawie [58]); SBP (*sysstolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

i rozkurczowe ciśnienie tętnicze istotnie się obniżyły u chorych, którzy zaprzestali palenia papierosów (odpowiednio o 7,2 mm Hg i 5,5 mm Hg). Co więcej, analiza podgrup wykazała, że największy efekt przeciwnadciśnieniowy uzyskali chorzy w wysokim stopniu uzależnieni od nikotyny, w porównaniu z uzależnionymi w niskim–umiarkowanym stopniu (ryc. 7) [58].

W tym badaniu wykazano więc, że wspomagane farmakologicznie rzucenie palenia prowadziło do zmniejszenia ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem tętniczym, co było szczególnie wyrażone u osób silnie uzależnionych od nikotyny [58].

W wielu badaniach dowiedziono, że papierosy elektroniczne pomagają w zaprzestaniu palenia papierosów tradycyjnych. Ważnym zagrożeniem jest jednak fakt, że część osób po zaprzestaniu palenia papierosów tradycyjnych uległa nałogowi korzystania z papierosów elektronicznych. Autorzy przeglądu literatury, Martinez-Morata i wsp., wskazują, że palenie e-papierosów może prowadzić do zwiększenia ciśnienia tętniczego i zwracają uwagę na potrzebę przeprowadzenia długoterminowych prospektywnych badań służących poszerzeniu wiedzy w tym zakresie [59].

W metaanalizie 14 badań przeprowadzonej przez Skotsimara i wsp. [60] oceniano wpływ przejścia z palenia papierosów tradycyjnych na e-papierosy. Wykazano, że zamiana papierosów tradycyjnych na e-papierosy wiązała z istotnym zmniejszeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego odpowiednio o 7 mm Hg (95% CI: od -9,63 do -4,37 mm Hg) oraz o 3,65 mm Hg (95% CI: od

-5,71 do -1,59 mm Hg). Niestety, z paleniem e-papierosów było związane istotne zwiększenie częstości rytmu serca (średnia różnica = 2,27; 95% CI: 1,64–2,89). Wyniki tej metaanalizy uzasadniają zachęcanie do wykorzystania e-papierosów w drodze do rzucenia palenia, natomiast ze względu na ich niekorzystny wpływ na częstość rytmu serca taka interwencja może stanowić jedynie krótkoterminowe i pośrednie rozwiązanie [60]. Mimo mniej szkodliwego wpływu e-papierosów na układ krążenia należy pamiętać, że używki te także istotnie zwiększają ciśnienie tętnicze (w porównaniu z osobami które z nich nie korzystają). W randomizowanym i kontrolowanym z wykorzystaniem placebo badaniu klinicznym autorstwa Crippa i wsp. [61] oceniano wpływ papierosów elektronicznych na ciśnienie tętnicze u chorych z nadciśnieniem tętniczym, którzy co najmniej 6 miesięcy wcześniej zaprzestali palenia tradycyjnych papierosów. Wykazano, że inhalacja papierosem elektronicznym, w porównaniu z placebo, powodowała wzrost ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego, który trwał około 30 min (odpowiednio:  $9,4 \pm 4,1$  mm Hg oraz  $7,1 \pm 3,9$  mm Hg). O  $16,4 \pm 13$  /min zwiększyła się także częstość rytmu serca. Autorzy badania podsumowują, że niekorzystny wpływ e-papierosów na ciśnienie tętnicze i częstość rytmu serca może być istotny klinicznie, ponieważ efekt ten utrzymywał się stosunkowo długo; dzienna liczba inhalacji użytkowników papierosów elektronicznych wynosi średnio ponad 20 [61]. W opublikowanym ostatnio badaniu obejmującym 12 nałogowych palaczy bez chorób układu sercowo-naczyniowego Dimitriadis i wsp. oceniali wpływ palenia



e-papierosów na ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca i aktywność współczulnego układu nerwowego. Badanych randomizowano do wypalenia e-papierosa, papierosa tradycyjnego lub pozornego palenia. Wykazano, że wstosunku do wartości wyjściowych paleniu e-papierosów po 5 i 30 minutach towarzyszyło zwiększenie średniego BP ( $84 \pm 3$  mm Hg *vs.*  $90 \pm 3$  mm Hg po 5 minutach *vs.*  $94 \pm 4$  mm Hg po 30 minutach;  $p < 0,001$ ) i częstości akcji serca ( $p < 0,001$ ) oraz zwiększenie aktywności współczulnego układu nerwowego. Autorzy stwierdzili, że ostre sercowo-naczyniowe efekty wypalenia e-papierosa były takie same jak towarzyszące wypaleniu papierosa tradycyjnego [62].

Popularną używką staje się obecnie gadżet łączący tradycyjnego papierosa z e-papierosem, czyli papieros typu *heat-not-burn* (HnB), będący produktem tytoniowym opartym na podgrzewaniu tytoniu. Pojawia się pytanie, czy papieros typu HnB jest mniej szkodliwy niż tradycyjny papieros. W przeglądzie literatury przeprowadzonym przez Fried i Gardner [63], opublikowanym z końcem 2020 roku, dokonano próby podsumowania wiedzy w tym zakresie. Autorzy wskazują, że w krótkoterminowych badaniach z udziałem użytkowników urządzeń typu HnB wykazano ich podobny wpływ na układ krążenia jak w przypadku papierosów tradycyjnych. Obserwowano przyspieszenie tętna, zwiększenie ciśnienia tętniczego i sztywności naczyń krwionośnych. Co więcej, w badaniach eksperymentalnych wykazano, że papierosy tego typu mogą upośledzać funkcję śródbłonna naczyń oraz nasilać stres oksydacyjny [63]. W interesującym randomizowanym badaniu Biondi-Zoccai i wsp. [64] próbowano porównać wpływ jednorazowego zastosowania papierosów tradycyjnych, e-papierosów i papierosów typu HnB na układ krążenia u 20 zdrowych palaczy papierosów tradycyjnych. Wykazano, że najbardziej szkodliwymi używkami były papierosy tradycyjne (najsilniej ograniczały biodostępność tlenu azotu i rozkurcz naczyń zależny od przepływu, natomiast najsilniej zwiększały: skurczowe, rozkurczowe i średnie ciśnienie tętnicze). Zarówno e-papierosy, jak i papierosy typu HnB negatywnie wpływały także na powyższe parametry sercowo-naczyniowe. Autorzy badania podsumowali, że z punktu widzenia szkodliwego wpływu na układ krążenia papierosy można pogrupować w następujący sposób (od najbardziej szkodliwych): papierosy tradycyjne → e-papierosy → papierosy typu HnB [64]. Na podstawie wyników tego badania można stwierdzić, co równocześnie należy podkreślić, że papierosy typu HnB mogą pomóc w rzucaniu palenia, lecz nie mogą być stałym substytutem papierosów tradycyjnych. Co więcej, jak

wskazują eksperci, użytkownicy HnB cierpią z powodu podobnego, negatywnego ich wpływu na czynność układu krążenia, podobnie jak ci palący papierosy tradycyjne. Dlatego też HnB nie mogą być zalecane jako bezpieczna alternatywa dla papierosów tradycyjnych [65].

Jak wcześniej nadmieniono, zaprzestanie palenia istotnie obniża ryzyko sercowo-naczyniowe (w porównaniu z aktywnymi palaczami), ale nawet po upływie dłuższego czasu pozostaje ono wyższe niż u osób, które nigdy papierosów nie paliły (ryc. 1, ryc. 2) [11, 25].

Podsumowując, zarówno ograniczenie palenia, zaprzestanie palenia, jak i zastąpienie tradycyjnych papierosów e-papierosami lub papierosami typu HnB wiąże się obniżeniem ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy jednak pamiętać, że e-papierosy i papierosy typu HnB zwiększają ciśnienie tętnicze i mogą stanowić jedynie środek do celu, jakim jest rzucenie palenia, a nigdy cel sam w sobie.

#### WYTYCZNE POLSKIEGO TOWARZYSTWA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO DOTYCZĄCE PALENIA PAPIEROSÓW

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 roku sklasyfikowano palenie papierosów (aktywne lub w przeszłości) jako poddający się modyfikacji czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. W wytycznych PTNT wskazuje się, że wypalenie każdego papierosa wywołuje istotny wzrost ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca, który utrzymuje się przez ponad 15 min. Uzyskano również dowody na szkodliwy wpływ palenia biernego. Ponadto palenie znacznie zwiększa globalne ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu i choroby tętnic obwodowych, szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których ogranicza skuteczność leków przeciwnadciśnieniowych. Zwalczanie nałogu palenia stanowi istotny element obniżania ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na nadciśnienie tętnicze (tab. 2) [66].

Podczas każdej wizyty należy ustalać, czy pacjent pali tytoń. Osobom palącym należy udzielić porady dotyczącej zaprzestania palenia tytoniu, przy czym jej skuteczność jest ograniczona. Z tego powodu w przypadku problemów z zaprzestaniem palenia należy rozważyć stosowanie środków farmakologicznych wspomagających rzucenie nałogu. Kontrowersyjne pozostaje zalecanie pacjentom odmawiającym zaprzestania palenia produktów o zmniejszonej ekspozycji na szkodliwe składniki dymu tytoniowego (systemy podgrzewania, a nie spalania tytoniu), ale można je traktować jako formę przejściową do całkowitego rzucenia palenia [66]. Warto wspomnieć, że odsetek

**Tabela 2. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) dotyczące nałogu palenia tytoniu u chorych na nadciśnienie tętnicze (wg [66])**

Zapytanie każdego chorego podczas wizyty, czy pali tytoń
Prowadzenie aktywnego poradnictwa dotyczącego zaprzestania palenia tytoniu
Przeprowadzenie minimalnej interwencji antynikotynowej co najmniej raz w roku
W razie konieczności zalecanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• substytucji nikotyńą</li> <li>• leczenia bupropionem</li> <li>• leczenia cytizyną</li> <li>• leczenia warenikliną</li> </ul>
W przypadku niepowodzeń kierowanie do poradni leczenia uzależnień
Zapobieganie zwiększeniu masy ciała

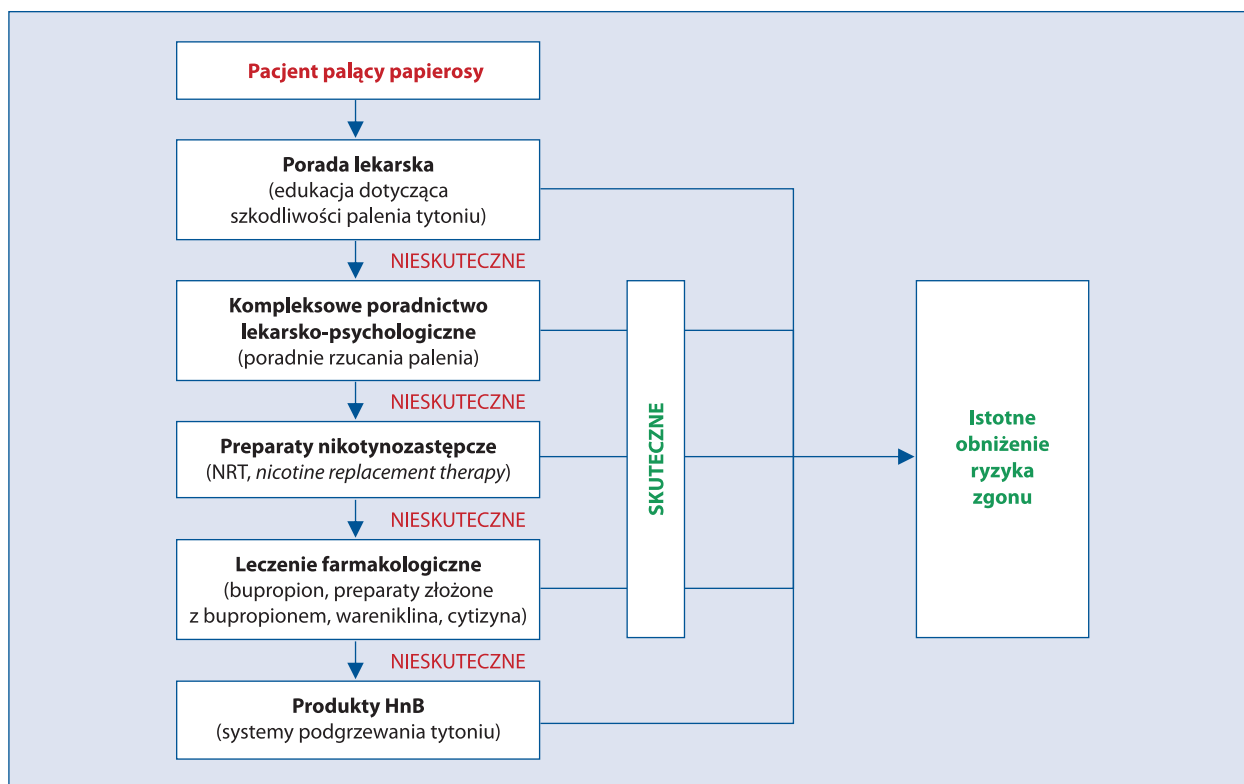
palaczy papierosów tradycyjnych, którzy je zastąpili papierosami typu HnB i nie wrócili już do uprzedniego nałogu, był znacznie większy niż w przypadku tych, którzy przeszli na e-papierosy (odpowiednio 49,7% vs. 16,1%) [67].

Zaprzestanie palenia jest także podstawą leczenia chorych z zespołem metabolicznym [68].

Proponowany przez grupę ekspertów algorytm interwencji antynikotynowej przedstawiono na rycinie 8 [67].

## PODSUMOWANIE

Podstawowym aspektem walki z paleniem papierosów i innymi czynnikami ryzyka nadciśnienia tętniczego jest ciągle budowanie świadomości społecznej w tym zakresie [69]. W przeprowadzonym przez nas badaniu, obejmującym osoby korzystające z usług podstawowej opieki zdrowotnej stwierdzony przez nas poziom wiedzy badanych w zakresie wpływu palenia papierosów na nadciśnienie tętnicze był niewystarczający [70]. Dotyczy to także przyszłego personelu lekarskiego, bowiem w badaniu autorstwa Sobierajski i wsp., obejmującym studentów medycyny wykazano, że ich wiedza w zakresie wpływu palenia papierosów i biernego palenia na ryzyko nadciśnienia tętniczego także, niestety, była niewystarczająca [71]. W badaniu autorstwa Szymański i wsp., obejmującym 1090 dorosłych Polaków oceniano świadomość chorób odtytoniowych. Stwierdzono, że rak płuca był najczęściej rozpoznawaną chorobą odtytoniową (92,7%), a następnie przewlekła obturacyjna choroba płuc (89,7%) i zawałem mięśnia sercowego (84%).



**Rycina 8.** Propozycja schematu interwencji służących rzuceniu palenia (przedrukowano z [67]); HnB (*heat-not-burn*) — produkty tytoniowe oparte na podgrzewaniu tytoniu

Trzy czwarte respondentów (76,8%) było świadomych, że palenie powoduje udar mózgu, a 51% było świadomych, że palenie zwiększa ryzyko cukrzycy typu 2. Autorzy badania wskazują, że chociaż świadomość raka płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc była bardzo wysoka, nadal istnieją znaczne luki w świadomości nieoddechowych skutków palenia papierosów [72].

Zarówno palenie papierosów, jak i nadciśnienie tętnicze są często występującymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce. Palenie papierosów, nałogowe czy okazjonalne, zwiększa ryzyko zgonu. Wyższe ryzyko zgonu u osób palących papierosy obniża się po rzuceniu palenia, ale i tak pozostaje wyższe niż u osób, które nigdy nie korzystały z tych używek. Co więcej, palenie papierosów istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego i wielu innych chorób układu krążenia. Występowanie pewnych polimorfizmów genetycznych może nasilać negatywny wpływ palenia papierosów na układ krążenia. Nałóg ten istotnie pogarsza skuteczność leczenia przeciwnadciśnieniowego. Biernie palenie zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu sercowo-naczyniowego w podobny sposób, jak czyni to aktywne korzystanie z tych używek. Palenie papierosów przez kobiety w ciąży istotnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe u ich potomstwa. Zarówno ograniczenie palenia, zaprzestanie palenia, jak i zastąpienie papierosów tradycyjnych e-papierosami lub papierosami typu HnB wiąże się z obniżeniem ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy jednak pamiętać, że e-papierosy i papierosy typu HnB zwiększają ciśnienie tętnicze i mogą stanowić jedynie środek do celu, jakim jest rzucenie palenia, a nie cel sam w sobie. W wytycznych PTNT z 2019 roku wskazuje się, że u każdego chorego palącego papierosy należy wdrożyć interwencję antynikotynową.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021; 397(10292): 2337–2360, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01169-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01169-7), indexed in Pubmed: [34051883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051883/).
2. Pinkas J, Kaleta D, Zgliczyński WS, et al. The prevalence of tobacco and e-cigarette use in Poland: a 2019 nationwide cross-sectional survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(23), doi: [10.3390/ijerph16234820](https://doi.org/10.3390/ijerph16234820), indexed in Pubmed: [31801221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31801221/).
3. Jankowski M, Ostrowska A, Sierpiński R, et al. The prevalence of tobacco, heated tobacco, and e-cigarette use in Poland: a 2022 web-based cross-sectional survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(8), doi: [10.3390/ijerph19084904](https://doi.org/10.3390/ijerph19084904), indexed in Pubmed: [35457771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35457771/).
4. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16(4): 223–237, doi: [10.1038/s41581-019-0244-2](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2), indexed in Pubmed: [32024986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32024986/).
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398(10304): 957–980, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1), indexed in Pubmed: [34450083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34450083/).
6. Niklas A, Flotyńska A, Puch-Walczak A, et al. WOBASZ II investigators. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult Polish population — Multi-center National Population Health Examination Surveys — WOBASZ studies. *Arch Med Sci*. 2018; 14(5): 951–961, doi: [10.5114/aoms.2017.72423](https://doi.org/10.5114/aoms.2017.72423), indexed in Pubmed: [30154875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30154875/).
7. Luo D, Cheng Y, Zhang H, et al. Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370: m3222, doi: [10.1136/bmj.m3222](https://doi.org/10.1136/bmj.m3222), indexed in Pubmed: [32907799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32907799/).
8. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. Świadomość wybranych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji młodych osób. *Choroby Serca i Naczyń*. 2017; 14(4): 186–193.
9. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. Świadomość nadciśnienia tętniczego i innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji osób dorosłych. *Choroby Serca i Naczyń*. 2018; 15(1): 14–22.
10. Gellert C, Schöttker B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012; 172(11): 837–844, doi: [10.1001/archinternmed.2012.1397](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1397), indexed in Pubmed: [22688992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22688992/).
11. Mons U, Muezzinler A, Gellert C, et al. CHANCES Consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ*. 2015; 350: h1551, doi: [10.1136/bmj.h1551](https://doi.org/10.1136/bmj.h1551), indexed in Pubmed: [25896935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25896935/).
12. Inoue-Choi M, Christensen CH, Rostron BL, et al. Dose-response association of low-intensity and nondaily smoking with mortality in the United States. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(6): e206436, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.6436](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.6436), indexed in Pubmed: [32492162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492162/).
13. Patanavanich R, Glantz SA, et al. Smoking is associated with COVID-19 progression: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2020; 22(9): 1653–1656, doi: [10.1093/ntr/ntaa082](https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa082), indexed in Pubmed: [32399563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32399563/).
14. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, et al. The effect of smoking on COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021; 93(2): 1045–1056, doi: [10.1002/jmv.26389](https://doi.org/10.1002/jmv.26389), indexed in Pubmed: [32749705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32749705/).
15. Zhang Y, Feng Y, Chen S, et al. Relationship between the duration of smoking and blood pressure in Han and ethnic minority populations: a cross-sectional study in China. *BMC Public Health*. 2021; 21(1): 135, doi: [10.1186/s12889-020-09975-w](https://doi.org/10.1186/s12889-020-09975-w), indexed in Pubmed: [33446177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33446177/).
16. Linneberg A, Jacobsen RK, Skaaby T, et al. Effect of smoking on blood pressure and resting heart rate: a Mendelian randomization meta-analysis in the CARTA Consortium. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015; 8(6): 832–841, doi: [10.1161/CIRCGENETICS.115.001225](https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.115.001225), indexed in Pubmed: [26538566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26538566/).
17. Halperin RO, Gaziano JM, Sesso HD, et al. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension*. 2006; 47(1): 45–50, doi: [10.1161/01.HYP0000196306.42418.0e](https://doi.org/10.1161/01.HYP0000196306.42418.0e), indexed in Pubmed: [16344375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16344375/).
18. Leskiv I, Povroznyk N, Mulka L, et al. Effect of smoking on blood pressure control in hypertensive men. *J Hypertens*. 2015; 33(Suppl 1): e272.
19. Takase H, Machii M, Nonaka D, et al. Effects of smoking on central blood pressure. *J Hypertens*. 2021; 39(Suppl 1): e232, doi: [10.1097/01.hjh.0000747072.06099.1a](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000747072.06099.1a).

20. Nagatomo N, Miyai N, Okano Y, et al. The effects of smoking on central blood pressure in middle-aged and elderly Japanese individuals. *J Hypertens*. 2017; 35(Suppl 2): e157–e158, doi: [10.1097/01.hjh.0000523427.50911.fc](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000523427.50911.fc).
21. Bjartveit K, Tverdal A, Bjartveit K, et al. Health consequences of smoking 1–4 cigarettes per day. *Tob Control*. 2005; 14(5): 315–320, doi: [10.1136/tc.2005.011932](https://doi.org/10.1136/tc.2005.011932), indexed in Pubmed: [16183982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16183982/).
22. Liu T, Tyndale RF, David SP, et al. Association between daily cigarette consumption and hypertension moderated by CYP2A6 genotypes in Chinese male current smokers. *J Hum Hypertens*. 2013; 27(1): 24–30, doi: [10.1038/jhh.2011.111](https://doi.org/10.1038/jhh.2011.111), indexed in Pubmed: [22217675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22217675/).
23. Halldén S, Sjögren M, Hedblad Bo, et al. Smoking and obesity associated BDNF gene variance predicts total and cardiovascular mortality in smokers. *Heart*. 2013; 99(13): 949–953, doi: [10.1136/heartjnl-2013-303634](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303634), indexed in Pubmed: [23624487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23624487/).
24. Larsson SC, Mason AM, Bäck M, et al. Million Veteran Program. Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2020; 41(35): 3304–3310, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa193](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa193), indexed in Pubmed: [32300774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32300774/).
25. Banks E, Joshy G, Korda RJ, et al. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BMC Med*. 2019; 17(1): 128, doi: [10.1186/s12916-019-1351-4](https://doi.org/10.1186/s12916-019-1351-4), indexed in Pubmed: [31266500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31266500/).
26. Mahmud A, Wadi H, Feely J, et al. Cigarette smoking reduces blood pressure response to antihypertensive treatment in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hypertens*. 2015; 33(Suppl 1): e94, doi: [10.1097/01.hjh.0000467604.33785.a7](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000467604.33785.a7).
27. Ma C, Heiland EG, Li Z, et al. Global trends in the prevalence of secondhand smoke exposure among adolescents aged 12–16 years from 1999 to 2018: an analysis of repeated cross-sectional surveys. *Lancet Glob Health*. 2021; 9(12): e1667–e1678, doi: [10.1016/S2214-109X\(21\)00365-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00365-X), indexed in Pubmed: [34571047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34571047/).
28. Lindsay RP, Tsoh JY, Sung HY, et al. Secondhand smoke exposure and serum cotinine levels among current smokers in the USA. *Tob Control*. 2016; 25(2): 224–231, doi: [10.1136/tobaccocontrol-2014-051782](https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2014-051782), indexed in Pubmed: [25398561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25398561/).
29. Nowak JM, Żuryń A, Grzanka A. [Cotinine — metabolism, application as a biomarker and the effects on the organism]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2012; 66: 996–1005, doi: [10.5604/17322693.1024156](https://doi.org/10.5604/17322693.1024156), indexed in Pubmed: [23687219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23687219/).
30. Sharma P, Sane N, Anand SD, et al. Assessment of cotinine in urine and saliva of smokers, passive smokers, and nonsmokers: method validation using liquid chromatography and mass spectrometry. *Indian J Psychiatry*. 2019; 61(3): 270–276, doi: [10.4103/psychiatry.IndianJ-Psychiatry\\_61\\_18](https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJ-Psychiatry_61_18), indexed in Pubmed: [31142905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31142905/).
31. Lv X, Sun J, Bi Y, et al. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015; 199: 106–115, doi: [10.1016/j.ijcard.2015.07.011](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.011), indexed in Pubmed: [26188829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26188829/).
32. Khoramdad M, Vahedian-Azimi A, Karimi L, et al. Association between passive smoking and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *IUBMB Life*. 2020; 72(4): 677–686, doi: [10.1002/iub.2207](https://doi.org/10.1002/iub.2207), indexed in Pubmed: [31833635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31833635/).
33. Kim BJ, Kang JG, Kim JH, et al. Association between secondhand smoke exposure and hypertension in 106,268 Korean self-reported never-smokers verified by cotinine. *J Clin Med*. 2019; 8(8), doi: [10.3390/jcm8081238](https://doi.org/10.3390/jcm8081238), indexed in Pubmed: [31426428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31426428/).
34. William A, Ningrum I, Panjaitan H. The risk of hypertension in adults exposed to secondhand smoke: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2020; 38(Suppl 1): e8, doi: [10.1097/01.hjh.0000689200.79396.cb](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000689200.79396.cb).
35. Park YS, Lee CH, Kim YI, et al. Association between secondhand smoke exposure and hypertension in never smokers: a cross-sectional survey using data from Korean National Health and Nutritional Examination Survey V, 2010–2012. *BMJ Open*. 2018; 8(5): e021217, doi: [10.1136/bmjopen-2017-021217](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021217), indexed in Pubmed: [29764884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29764884/).
36. Seyedzadeh A, Hashemi F, Soleimani A. Relationship between blood pressure and passive smoking in elementary school children. *Iran J Pediatr*. 2012; 22(3): 351–356, indexed in Pubmed: [23400119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23400119/).
37. Makris TK, Thomopoulos C, Papadopoulos DP, et al. Association of passive smoking with masked hypertension in clinically normotensive nonsmokers. *Am J Hypertens*. 2009; 22(8): 853–859, doi: [10.1038/ajh.2009.92](https://doi.org/10.1038/ajh.2009.92), indexed in Pubmed: [19478792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19478792/).
38. Kim BJ, Han JM, Kang JG, et al. Relationship of cotinine-verified and self-reported smoking status with metabolic syndrome in 116,094 Korean adults. *J Clin Lipidol*. 2017; 11(3): 638–645.e2, doi: [10.1016/j.jacl.2017.03.011](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.03.011), indexed in Pubmed: [28431854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431854/).
39. Kim BJ, Kim JH, Kang JG, et al. Association between secondhand smoke exposure and diabetes mellitus in 131 724 Korean never smokers using self-reported questionnaires and cotinine levels: gender differences. *J Diabetes*. 2021; 13(1): 43–53, doi: [10.1111/1753-0407.13082](https://doi.org/10.1111/1753-0407.13082), indexed in Pubmed: [32613744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32613744/).
40. Kim S, Kang SH, Youngjin C, et al. The effect of secondhand smoke exposure (SHSE) as a cardiovascular risk factor. *J Hypertens*. 2016; 34(1): e462, doi: [10.1097/01.hjh.0000501223.40707.09](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000501223.40707.09).
41. Zhang D, Liu Y, Cheng C, et al. Dose-related effect of secondhand smoke on cardiovascular disease in nonsmokers: systematic review and meta-analysis. *Int J Hyg Environ Health*. 2020; 228: 113546, doi: [10.1016/j.ijheh.2020.113546](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113546), indexed in Pubmed: [32387882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387882/).
42. Skipina TM, Soliman EZ, Upadhy B. Association between secondhand smoke exposure and hypertension: nearly as large as smoking. *J Hypertens*. 2020; 38(10): 1899–1908, doi: [10.1097/HJH.0000000000002478](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002478), indexed in Pubmed: [32890262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32890262/).
43. Lange S, Probst C, Rehm J, et al. National, regional, and global prevalence of smoking during pregnancy in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2018; 6(7): e769–e776, doi: [10.1016/S2214-109X\(18\)30223-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30223-7), indexed in Pubmed: [29859815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29859815/).
44. Geerts CC, Grobbee DE, van der Ent CK, et al. Tobacco smoke exposure of pregnant mothers and blood pressure in their newborns: results from the wheezing illnesses study Leidsche Rijn birth cohort. *Hypertension*. 2007; 50(3): 572–578, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.091462](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.091462), indexed in Pubmed: [17664395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17664395/).
45. Högberg L, Cnattingius S, Lundholm C, et al. Effects of maternal smoking during pregnancy on offspring blood pressure in late adolescence. *J Hypertens*. 2012; 30(4): 693–699, doi: [10.1097/HJH.0b013e32835168f4](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835168f4), indexed in Pubmed: [22388229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22388229/).
46. Leybovitz-Haleluya N, Wainstock T, Landau D, et al. Maternal smoking during pregnancy and the risk of pediatric cardiovascular diseases of the offspring: a population-based cohort study with up to 18-years of follow up. *Reprod Toxicol*. 2018; 78: 69–74, doi: [10.1016/j.reprotox.2018.03.009](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.03.009), indexed in Pubmed: [29604341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29604341/).
47. Mamun AA, O'Callaghan MJ, Williams GM, et al. Maternal smoking during pregnancy predicts adult offspring cardiovascular risk factors — evidence from a community-based large birth cohort study. *PLoS One*. 2012; 7(7): e41106, doi: [10.1371/journal.pone.0041106](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041106), indexed in Pubmed: [22829913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22829913/).
48. Raghuvver G, White DA, Hayman LL, et al. American Heart Association Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Behavior Change for Improving Health Factors Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Cardiovascular Consequences of Childhood Secondhand Tobacco Smoke Exposure: Prevailing Evidence, Burden, and Racial and Socioeconomic Disparities: a Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 134(16): e336–e359, doi: [10.1161/CIR.0000000000000443](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000443), indexed in Pubmed: [27619923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27619923/).
49. Hering D, Kucharska W, Kara T, et al. Smoking is associated with chronic sympathetic activation in hypertension. *Blood Press*. 2010; 19(3): 152–155, doi: [10.3109/08037051.2010.484150](https://doi.org/10.3109/08037051.2010.484150), indexed in Pubmed: [20429695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20429695/).

50. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation*. 1998; 98(6): 528–534, doi: [10.1161/01.cir.98.6.528](https://doi.org/10.1161/01.cir.98.6.528), indexed in Pubmed: [9714109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9714109/).
51. Hering D, Somers VK, Kara T, et al. Sympathetic neural responses to smoking are age dependent. *J Hypertens*. 2006; 24(4): 691–695, doi: [10.1097/01.hjh.0000217851.95583.57](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000217851.95583.57), indexed in Pubmed: [16531797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16531797/).
52. Narkiewicz K. Second-hand smoke — a license to kill due to expire. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(6): 1508–1511, doi: [10.1093/ndt/gfm046](https://doi.org/10.1093/ndt/gfm046), indexed in Pubmed: [17308319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17308319/).
53. Salahuddin S, Prabhakaran D, Roy A. Pathophysiological mechanisms of tobacco-related CVD. *Glob Heart*. 2012; 7(2): 113–120, doi: [10.1016/j.gheart.2012.05.003](https://doi.org/10.1016/j.gheart.2012.05.003), indexed in Pubmed: [25691307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691307/).
54. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, et al. Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease. *Circ J*. 2019; 83(10): 1980–1985, doi: [10.1253/circj.CJ-19-0323](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0323), indexed in Pubmed: [31462607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462607/).
55. Chang JT, Anic GM, Rostron BL, et al. Cigarette smoking reduction and health risks: a systematic review and meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2021; 23(4): 635–642, doi: [10.1093/ntr/ntaa156](https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa156), indexed in Pubmed: [32803250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32803250/).
56. Takami T, Saito Y. Effects of smoking cessation on central blood pressure and arterial stiffness. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7: 633–638, doi: [10.2147/VHRM.S25798](https://doi.org/10.2147/VHRM.S25798), indexed in Pubmed: [22102787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22102787/).
57. Yu-Jie W, Hui-Liang L, Bing L, et al. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness in healthy participants. *Angiology*. 2013; 64(4): 273–280, doi: [10.1177/0003319712447888](https://doi.org/10.1177/0003319712447888), indexed in Pubmed: [22649109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22649109/).
58. Ioakeimidis N, Georgakopoulos C, Emmanouil E, et al. Effect of smoking cessation with varenicline on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur Heart J*. 2020; 41(Suppl\_2), doi: [10.1093/ehjci/ehaa946.3019](https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3019).
59. Martinez-Morata I, Sanchez TR, Shimbo D, et al. Electronic cigarette use and blood pressure endpoints: a systematic review. *Curr Hypertens Rep*. 2020; 23(1): 2, doi: [10.1007/s11906-020-01119-0](https://doi.org/10.1007/s11906-020-01119-0), indexed in Pubmed: [33230755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33230755/).
60. Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26(11): 1219–1228, doi: [10.1177/2047487319832975](https://doi.org/10.1177/2047487319832975), indexed in Pubmed: [30823865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30823865/).
61. Crippa G, Bergonzi M, Bravi E, et al. Evaluation by non-invasive continuous ambulatory blood pressure measurement. *J Hypertension*. 2018; 36(Suppl 1): e4, doi: [10.1097/01.hjh.0000538974.96760.a3](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000538974.96760.a3).
62. Dimitriadis K, Narkiewicz K, Leontsinis I, et al. Acute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on sympathetic nerve activity and blood pressure in humans. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(6): 3237, doi: [10.3390/ijerph19063237](https://doi.org/10.3390/ijerph19063237).
63. Fried ND, Gardner JD. Heat-not-burn tobacco products: an emerging threat to cardiovascular health. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020; 319(6): H1234–H1239, doi: [10.1152/ajpheart.00708.2020](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00708.2020), indexed in Pubmed: [33006919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33006919/).
64. Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, et al. Acute effects of heat-not-burn, electronic vaping, and traditional tobacco combustion cigarettes: the Sapienza University of Rome — Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR-VAPES) 2 randomized trial. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(6): e010455, doi: [10.1161/JAHA.118.010455](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010455), indexed in Pubmed: [30879375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30879375/).
65. Heated tobacco products and cardiovascular disease — a position paper from the European Heart Network. [www.ehnheart.org](http://www.ehnheart.org) (November 6, 2021).
66. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś Tętn Prakt*. 2019; 5(1): 1–86.
67. Szymański FM, Kuna P, Plątek A, et al. Produkty tytoniowe oparte na podgrzewaniu tytoniu (heat-not-burn) a zdrowie pacjentów — opinia grupy ekspertów. *Choroby Serca i Naczyń*. 2019; 16(2): 135–142, doi: [10.5603/chsin.2019.0021](https://doi.org/10.5603/chsin.2019.0021).
68. Dobrowolski P, Prejbsiz A, Kuryłowicz A, et al. Metabolic syndrome — a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, „Club 30” Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. *Arch Med Sci*. 2022; 18(5): 1133–1156, doi: [10.5114/aoms/152921](https://doi.org/10.5114/aoms/152921), indexed in Pubmed: [36160355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36160355/).
69. Surma S, Romańczyk M, Czerniuk MR, et al. Co pytają nas chorzy w ostatnim czasie? Czyli co wpływa lub nie wpływa na ryzyko nadciśnienia tętniczego? *Choroby Serca i Naczyń*. 2022; 19(2): 61–70, doi: [10.5603/ChSiN.2022.0010](https://doi.org/10.5603/ChSiN.2022.0010).
70. Romańczyk M, Surma S, Sobierajski T, Oparil S, Narkiewicz K. Jak okiełznać nieprzyjaciela? Wiedza i postawy osób dorosłych w zakresie nadciśnienia tętniczego. In: Romańczyk M, ed. 18 Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Gdańsk 20–22 października 2022. Książka streszczeń. Via Medica, Gdańsk 2022: 34–35.
71. Sobierajski T, Surma S, Romańczyk M, et al. What is or what is not a risk factor for arterial hypertension? Not Hamlet, but medical students answer that question. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(13), doi: [10.3390/ijerph19138206](https://doi.org/10.3390/ijerph19138206), indexed in Pubmed: [35805864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35805864/).
72. Szymański J, Ostrowska A, Pinkas J, et al. Awareness of tobacco-related diseases among adults in Poland: a 2022 nationwide cross-sectional survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(9), doi: [10.3390/ijerph19095702](https://doi.org/10.3390/ijerph19095702), indexed in Pubmed: [35565096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35565096/).

# Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory — rozpoznawanie i leczenie

Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: diagnosis and treatment

Bożena Szyguła-Jurkiewicz<sup>1</sup> , Emilia Kupczyk<sup>2</sup>, Mariusz Gąsior<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Wydziału Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe przy III Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii Wydziału Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## STRESZCZENIE

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) stała się dominującą na świecie formą niewydolności serca w związku ze starzeniem się społeczeństwa i rosnącym rozpowszechnieniem otyłości, cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. To schorzenie o wielu „twarzach”, ponieważ występuje pod postacią różnych fenotypów, ma złożoną i niejednorodną etiologię, a towarzyszy mu wiele chorób o niekorzystnym wpływie na przebieg kliniczny i rokowanie. W dotychczasowych badaniach klinicznych nie określono jednoznacznie skutecznych metod leczenia HFpEF, ale istnieją dowody przemawiające za stosowaniem leków moczopędnych, antagonistów mineralokortykosteroidów i zmian stylu życia. Na podstawie wyników badania EMPEROR-PRESERVED obecnie rekomendowane w leczeniu HFpEF są leki z grupy inhibitorów kotransportera glukozy-sodowego 2, zwane flozynamami. Ze względu na różnorodny obraz kliniczny oraz różną patofizjologię schorzenia nadal prowadzone są badania służące opracowaniu optymalnego sposobu klasyfikacji pacjentów, aby umożliwić indywidualizację leczenia.

*Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (3), 108–112*

## Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Bożena Szyguła-Jurkiewicz, prof. SUM  
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
ul. Marii Curie-Skłodowskiej 9, 41–800 Zabrze  
e-mail: centrala4@wp.pl

**Słowa kluczowe:** niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, leczenie

## ABSTRACT

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is now the most common form of HF and accounts for about half the cases of the disease due to population ageing and the increasing prevalence of obesity, diabetes and high blood pressure. HFpEF is considered to be a systemic syndrome with diverse phenotypes, various pathophysiologies, and multiple comorbidities. The diagnosis of HFpEF is challenging and ultimately refers to the concept of heart failure as a clinical syndrome characterised by symptoms associated with a reduced ability of the heart to adequately pump blood at normal filling pressures during diastolic conditions. Previous clinical studies have been largely ineffective in determining effective HFpEF treatments, but there is evidence of the use of diuretics, mineral corticosteroid antagonists and lifestyle interventions. Based on the results of EMPEROR-PRESERVED study sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors are recommended in HFpEF. The pathophysiological diversity of HFpEF imaging is considerable and studies are currently being conducted to evaluate the optimal methods for classifying patients into phenotypically homogeneous subpopulations to allow better individualisation of treatment.

*Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (3), 108–112*

**Key words:** heart failure with preserved ejection fraction, treatment

## WPROWADZENIE

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) stała się dominującą na świecie formą niewydolności serca (HF, *heart failure*) w związku ze starzeniem się społeczeństwa i rosnącym rozpowszechnieniem otyłości, cukrzycy i nadciśnienia tętniczego [1, 2]. Rozpoznanie HFpEF jest trudne. Schorzenie to stanowi zespół różnorodnych objawów chorobowych będących wypadkową czynników ryzyka i schorzeń współistniejących, takich jak: zaawansowany wiek, płeć żeńska, otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność nerek, anemia, niedobór żelaza, zaburzenia snu, przewlekła obturacyjna choroba płuc [1, 2]. Kluczowe mechanizmy wpływające na funkcję mięśnia sercowego u chorych z HFpEF obejmują przerost kardiomiocytów, dysfunkcję rozkurczową lewej komory, włóknienie serca, zapalenie, zwiększony stres oksydacyjny, dysfunkcję śródbłonna oraz zaburzenia mikrokrążenia.

## DEFINICJA I ROZPOZNIANIE NIEWYDOLNOŚCI SERCA Z ZACHOWANĄ FUNKCJĄ SKURCZOWĄ LEWEJ KOMORY

Zgodnie z obowiązującą obecnie definicją [1, 2] HFpEF należy rozpoznać w przypadku:

- 1) typowych objawów podmiotowych i przedmiotowych HF;
- 2) prawidłowej funkcji skurczowej lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF, *left ventricular ejection fraction*] > 50%);
- 3) obiektywnych cech nieprawidłowości strukturalnych i/lub czynnościowych w sercu przejawiających się dysfunkcją rozkurczową lewej komory (LV, *left ventricle*), zwiększonemu ciśnieniu napełniania LV i podwyższonymi stężeniami peptydów natriuretycznych.

Dysfunkcja rozkurczowa LV wynika z osłabienia sił powodujących aktywny rozkurcz, upośledzonej podatności oraz postępującej sztywności LV [3, 4]. W przypadku zwiększonej sztywności LV uzyskanie takiego samego zwiększenia objętości podczas rozkurczu wiąże się ze wzrostem ciśnień napełniania. Początkowo zwiększone ciśnienia są generowane przez silniejszy skurcz lewego przedsionka. Wraz z upływem czasu dochodzi do wzrostu ciśnienia w lewym przedsionku, powiększenia się jego jamy oraz ostatecznie do wzrostu ciśnienia w łożysku płucnym.

Następstwem tego jest restrykcja LV, której napełnianie odbywa się prawie wyłącznie we wczesnej fazie rozkurczu. Prędkość fali napływu mitralnego (fala A) jest wtedy bardzo niska, gdyż skurcz przedsionka nie jest w stanie wygenerować istotnej różnicy ciśnień. Często pojawia się wtedy migotanie przedsionków. Algorytm oceny stopnia zaburzeń funkcji rozkurczowej według obecnie obowiązujących wytycznych opiera się na parametrach korelujących z podwyższonym ciśnieniem w lewym przedsionku, które odpowiada ciśnieniu zaklinowania w kapilarach płucnych i które koreluje z zastojem płucnym i objawami pacjenta [5].

Podstawowe parametry w ocenie funkcji rozkurczowej LV to:

- prędkość (w cm/s) przegrodowej lub bocznej części pierścienia mitralnego ( $e'$ );
- indeksowana do powierzchni ciała objętość lewego przedsionka (LAVI, *left atrial volume index*); w przypadku rytmu zatokowego LAVI przekracza 32 ml/m<sup>2</sup>, w przypadku migotania przedsionków LAVI wynosi ponad 40 ml/m<sup>2</sup>;
- stosunek prędkości (w cm/s) wczesnej fali napływu mitralnego do prędkości (w cm/s) przegrodowej lub bocznej części pierścienia mitralnego w spoczynku ( $E/e' > 9$ );
- szczytowa prędkość (w m/s) niedomykalności fali zwrotnej ( $TR_{V_{max}}$ ) przez zastawkę trójdzielną (> 2,8 m/s).

Do wartości progowych podczas echokardiograficznej próby wysiłkowej należą wskaźnik  $E/e'$  wynoszący ponad 15 w momencie szczytowego obciążenia lub prędkość fali zwrotnej trójdzielnej  $TR_{V_{max}}$  większa niż 3,4 m/s w momencie szczytowego obciążenia [1, 5].

Dodatkowo w przypadkach niejednoznacznych można wykonać spiroergometryczną próbę wysiłkową (w celu oceny wydolności fizycznej), echokardiograficzne badanie wysiłkowe oraz inwazyjne badanie hemodynamiczne [1, 2].

W celu potwierdzenia rozpoznania przy niejednoznacznych wynikach spoczynkowego badania echokardiograficznego i parametrów laboratoryjnych zaleca się ocenę funkcji rozkurczowej podczas badania obciążeniowego. Testem diagnostycznym umożliwiającym ostateczne potwierdzenie rozpoznania jest inwazyjne wysiłkowe badanie hemodynamiczne. Za diagnostyczne uznaje się inwazyjnie

zmierzone ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*) przekraczające 15 mm Hg w spoczynku lub powyżej 25 mm Hg podczas wysiłku albo ciśnienie końcoworozkurczowe w LV wynoszące ponad 16 mm Hg (w spoczynku) [1, 2].

Wyróżnia się 3 stopnie dysfunkcji rozkurczowej:

- I stopień:
  - E/A mniejszy lub równy 0,8 i E mniejsze lub równe 0,5 m/s,
  - E/A mniejszy lub równy 0,8 i E ponad 0,5 m/s lub E/A więcej niż 0,8 i E/A poniżej 2,0 przy prawidłowych wynikach dwóch z trzech dodatkowych parametrów: E/e', TR<sub>V<sub>max</sub></sub>, LAVI;
- II stopień — E/A mniejszy lub równy 0,8 i E ponad 0,5 m/s lub E/A ponad 0,8 i E/A mniejszy niż 2,0 przy nieprawidłowych wynikach przynajmniej dwóch z trzech dodatkowych parametrów: E/e', TR<sub>V<sub>max</sub></sub>, LAVI;
- III stopień — E/A większy lub równy 2 i skrócenie czasu deceleracji [5].

### LECZENIE NIEWYDOLNOŚCI SERCA Z ZACHOWANĄ FUNKCJĄ SKURCZOWĄ LEWEJ KOMORY

Nie ma obecnie danych wskazujących sposób leczenia, który wpływałby na obniżenie śmiertelności u chorych z HFpEF. W aktualnych wytycznych rekomenduje się optymalną kontrolę płynów z zastosowaniem diuretyków w celu ustąpienia objawów i adekwatnego leczenia chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca i przewlekła choroba płuc [1, 2]. Zahamowanie aktywacji neurohumoralnej, które jest klasycznym sposobem leczenia HfrEF, nie zmniejsza śmiertelności w HFpEF [1, 2].

W żadnym z dużych randomizowanych badań klinicznych nie wykazano wpływu analizowanego sposobu leczenia na główny punkt końcowy badania. Ze względu na fakt, że nieprawidłowa aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron ma związek z rozwojem i progresją HFpEF (prowadzi ona do przerostu lewej komory i upośledzenia funkcji rozkurczowej LV), przeprowadzono kilka badań randomizowanych w celu oceny wartości prognostycznej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron [6, 7]. W badaniu CHARM-Preserved (*Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-preserved*) stwierdzono brak wpływu kande-

sartanu na złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizację z powodu zaostrzenia HF [8]. W badaniu PEP-CHF (*Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure*) perindopril zmniejszał natężenie objawów i obniżał ryzyko hospitalizacji w okresie roku obserwacji [9]. Nie stwierdzono natomiast poprawy rokowania po tym leku u chorych z HFpEF. W badaniu I-PRESERVED (*Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*) wykazano, że irbesartan nie zmniejszał częstości występowania zgonów z wszystkich przyczyn, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych ani jakości życia w okresie obserwacji odległej [10]. Podsumowując, ani inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), ani sartany nie wykazały wpływu ograniczającego śmiertelność i częstość hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF [6].

W badaniu Aldo-DHF (*Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure*) dowiedziono korzystnego wpływu antagonistów aldosteronu na masę LV, stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) i funkcję rozkurczową LV, leki z tej grupy nie wpływały jednak na objawy HF, wydolność fizyczną i jakość życia chorych [11]. Do kolejnego badania u chorych z HFpEF — *The Treatment of Preserved Cardiac Function With Aldosterone Antagonist Trial* — metodą randomizacji włączono 3445 pacjentów z LVEF ponad 45% [12]. W okresie 3 lat obserwacji nie stwierdzono różnicy między grupą badaną i grupą otrzymującą placebo w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zatrzymanie krążenia, hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF) [12].

Sakubitryl-walsartan, lek z grupy antagonistów receptora angiotensyny i inhibitorów neprylizyny (ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*), u chorych z HFpEF powoduje odwrócenie przebudowy lewego przedsionka i większą poprawę funkcjonowania pacjentów niż monoterapia walsartanem (II faza badania PARAMOUNT) [7, 13]. Z kolei badanie PARAGON-HF (*Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction*) przeprowadzono w celu oceny skuteczności sakubitrylu-walsartanu w HFpEF [14]. Chorych poddano randomizacji do grupy leczonej walsartanem oraz sakubitrylem-walsartanem. Nie stwierdzono jednak przewagi sakubitrylu-walsartanu nad walsartanem



w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych) [7]. Mimo że w HFpEF nie ma dowodów na korzyści ze swoistego leczenia modyfikującego chorobę, ponieważ u większości pacjentów u podłoża tego schorzenia leży nadciśnienie tętnicze lub choroba wieńcowa, to w grupie tej powszechnie stosuje się inhibitory ACE, sartany, beta-adrenolityki oraz leki z grupy antagonistów aldosteronu [7]. Podstawowa grupa leków stosowanych w HFpEF to diuretyki pętłowe, które przeciwdziałają objawom zastoiny płucny i obwodowy. Na poprawę funkcjonowania mogą mieć również wpływ zmniejszenie masy ciała u otyłych pacjentów oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Ważne jest wyeliminowanie czynników ryzyka oraz leczenie chorób współistniejących [7].

W najnowszych wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej HF klasę I zaleceń i stopień wiarygodności A uzyskały inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2, *sodium-glucose cotransporter 2*) u chorych z HFpEF i cukrzycą z grupy wysokiego ryzyka chorób układu krążenia lub z chorobą układu krążenia w celu zapobiegania hospitalizacjom z powodu zaostrzenia HF [15]. W zakończonym po opublikowaniu wytycznych badaniu *EMPEROR-Preserved*, przeprowadzonym w grupie prawie 6000 osób z HFpEF (LVEF > 40%), wykazano bezpieczeństwo i skuteczność empagliflozyny w porównaniu z placebo powodującej istotne obniżenie ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, jeśli lek ten dołączono do podstawowego leczenia [16]. Ponadto w badanej populacji empagliflozyna istotnie zmniejszała progresję niewydolności nerek w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Flozyny blokują w kanalikach nerkowych kotransporter sodowo-glukozowy, powodując zmniejszenie stężenia glukozy we krwi poprzez zwiększenie jej wydalania w proksymalnym kanaliku nerkowym. Poza obniżaniem stężenia glukozy we krwi leki te zwiększają wydalanie sodu i wody, prowadząc do diurezy i natriurezy. Cechuje je zatem działanie nefro- i kardioprotekcyjne.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019; 40(40): 3297–3317, doi: [10.1093/eurheartj/ehz641](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641), indexed in Pubmed: [31504452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504452/).
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022; 145(18): e895–e1032, doi: [10.1161/CIR.0000000000001063](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063), indexed in Pubmed: [35363499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35363499/).
3. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St. Louis, Missouri. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22(2): 107–133, doi: [10.1016/j.echo.2008.11.023](https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.023), indexed in Pubmed: [19187853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19187853/).
4. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St. Louis, Missouri. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(4): 277–314, doi: [10.1016/j.echo.2016.01.011](https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011), indexed in Pubmed: [27037982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037982/).
5. Jeong EM, Dudley SC. Diastolic dysfunction. *Circ J*. 2015; 79(3): 470–477, doi: [10.1253/circj.CJ-15-0064](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0064), indexed in Pubmed: [25746522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25746522/).
6. Kuno T, Ueyama H, Fujisaki T, et al. Meta-analysis evaluating the effects of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on outcomes of heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2020; 125(8): 1187–1193, doi: [10.1016/j.amjcard.2020.01.009](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.009), indexed in Pubmed: [32081366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32081366/).
7. Baral N, Gautam S, Yadav SA, et al. Pharmacotherapies in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus*. 2021; 13(2): e13604, doi: [10.7759/cureus.13604](https://doi.org/10.7759/cureus.13604), indexed in Pubmed: [33816003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33816003/).
8. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003; 362(9386): 777–781, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7), indexed in Pubmed: [13678871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13678871/).
9. Cleland JGF, Taylor J, Freemantle N, et al. PEP-CHF Investigators. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *The PEP investigators*. *Eur J Heart Fail*. 1999; 1(3): 211–217, doi: [10.1016/s1388-9842\(99\)00039-2](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(99)00039-2), indexed in Pubmed: [10935667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10935667/).
10. Rector TS, Carson PE, Anand IS, et al. I-PRESERVE Trial Investigators. Assessment of long-term effects of irbesartan on heart failure with preserved ejection fraction as measured by the minnesota living with heart failure questionnaire in the irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail*. 2012; 5(2): 217–225, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964221](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964221), indexed in Pubmed: [22267751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22267751/).
11. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;

- 309(8): 781–791, doi: [10.1001/jama.2013.905](https://doi.org/10.1001/jama.2013.905), indexed in Pubmed: [23443441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23443441/).
12. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015; 131(1): 34–42, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255), indexed in Pubmed: [25406305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25406305/).
  13. Greenberg B. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition (ARNI) in heart failure. *International Journal of Heart Failure*. 2020; 2(2): 73, doi: [10.36628/ijhf.2020.0002](https://doi.org/10.36628/ijhf.2020.0002).
  14. Jackson AM, Jhund PS, Solomon SD, et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *Circulation*. 2020; 141(5): 338–351, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491), indexed in Pubmed: [31736337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736337/).
  15. 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/).
  16. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. 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/).



# REFUNDACJA od 1 listopada 2022<sup>1</sup>

## 62N Sitaglipin

Dawkowanie **1x dziennie\***

### SITAGLIPTIN ADAMED

Sitagliptinum

**100 mg 28** tabl.

POZIOM ODPLATNOSC!  
**30%**  
ODPLATNOSC PACJENTA  
**15<sup>46</sup>**

Dawkowanie **1x dziennie\***

### DEPEPSIT MET

Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum

**Doskonałe** połączenie\*\*  
sytagliptyny z metforminą **XR**

**50+500 mg 56** tabl.

**50+1000 mg 56** tabl.

**100+1000 mg 28** tabl.

POZIOM ODPLATNOSC!  
**30%**  
ODPLATNOSC PACJENTA  
**30<sup>55</sup>**



## NOWOŚĆ

w leczeniu cukrzycy typu 2

  
**ADAMED**  
Dla Rodziny



# Aktualne miejsce inhibitorów DPP-4 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

## The current position of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes

Grzegorz Dzida<sup>1</sup>, Jarosław Woron<sup>2</sup>, Maciej Matecki<sup>3</sup>, Irina Kowalska<sup>4</sup>, Dorota Zozulińska-Ziótkiewicz<sup>5</sup>,  
Janusz Gumprecht<sup>6</sup>, Anna E. Płatek<sup>7</sup>, Filip M. Szymański<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup>Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie; Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

<sup>4</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>7</sup>Zakład Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>8</sup>Katedra Chorób Cywilizacyjnych, Wydział Medyczny, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

Artykuł przedrukowano za zgodą z: *Forum Medycyny Rodzinnej* 2022; 16 (5): 171–181. Należy cytować wersję pierwotną

### STRESZCZENIE

Właściwa farmakoterapia chorych na cukrzycę typu 2 uwzględnia wybór leków pozwalających na osiągnięcie optymalnej kontroli glikemii i uniknięcie powikłań cukrzycy. Dodatkowe korzyści zapewnia wybór leków dobrze tolerowanych przez pacjentów, wykazujących niskie ryzyko wystąpienia interakcji oraz o prostym schemacie dawkowania. Jedną z dostępnych współcześnie opcji farmakoterapii są inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (DPP-4). Niniejszy dokument podsumowuje aktualne miejsce inhibitorów DPP-4 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2.

*Choroby Serca i Naczyń* 2022, 19 (3), 113–121

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4, sitagliptyna

### ABSTRACT

Appropriate pharmacotherapy of type 2 diabetes takes into account the selection of drugs helpful to achieve optimal glycemic control and avoid diabetes complications. Additional benefits are provided by the choice of drugs that are well tolerated by patients, have a low risk of drug interactions and a simple dosing schedule. One of the pharmacotherapy options available today are dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors. This document summarizes the current role of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes.

*Choroby Serca i Naczyń* 2022, 19 (3), 113–121

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, inhibitors of dipeptidyl peptidase 4, sitagliptin

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański, prof. ucz.

Katedra Chorób Cywilizacyjnych

Wydział Medyczny, *Collegium Medicum*

Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

## MECHANIZM DZIAŁANIA I WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE INHIBITORÓW DPP-4

Obecnie na całym świecie choruje na cukrzycę ponad 537 milionów dorosłych [1]. Podstawowym elementem postępowania w terapii cukrzycy jest osiągnięcie optymalnej kontroli glikemii, co stanowi jeden z elementów prewencji sercowo-naczyniowej i nerkowej, w szczególności w zakresie mikroangiopatii [2]. W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat postępy farmakoterapii przyniosły nowe opcje terapeutyczne. Niektóre z nich wiążą się z oddziaływaniem na różne etapy szlaku hormonów inkretynowych, który odpowiada za utrzymanie prawidłowej homeostazy glukozy. Podstawowe aspekty działania hormonów inkretynowych i niektóre możliwości ich farmakologicznej modyfikacji przedstawiono na rycinie 1.

Najważniejsze hormony tego szlaku to peptyd glukagonopodobny-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) oraz glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Oba te hormony zwiększają sekrecję insuliny zależną od glukozy, przy czym GLP-1 hamuje również sekrecję glukagonu po spożyciu posiłku. Inaktywacja GIP i GLP-1 zachodzi w wyniku działania dipeptydylo-peptydazy 4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase 4*). Hamowanie enzymu DPP-4 zwiększa i przedłuża aktywność hormonów inkretynowych, a w konsekwencji prowadzi do zależnego od glukozy wzrostu uwalniania insuliny i spadku stężenia glukagonu. Inhibitory DPP-4, powszechnie nazywane gliptynami, stanowią jedną z nowoczesnych opcji leczenia cukrzycy. Do przedstawicieli tej klasy leków zalicza się takie cząsteczki, jak sitagliptyna, pierwsza zarejestrowana cząsteczka z tej grupy, a także saksagliptyna, widadagliptyna, linagliptyna, alogliptyna. Porównanie tych substancji przedstawiono w tabeli 1.

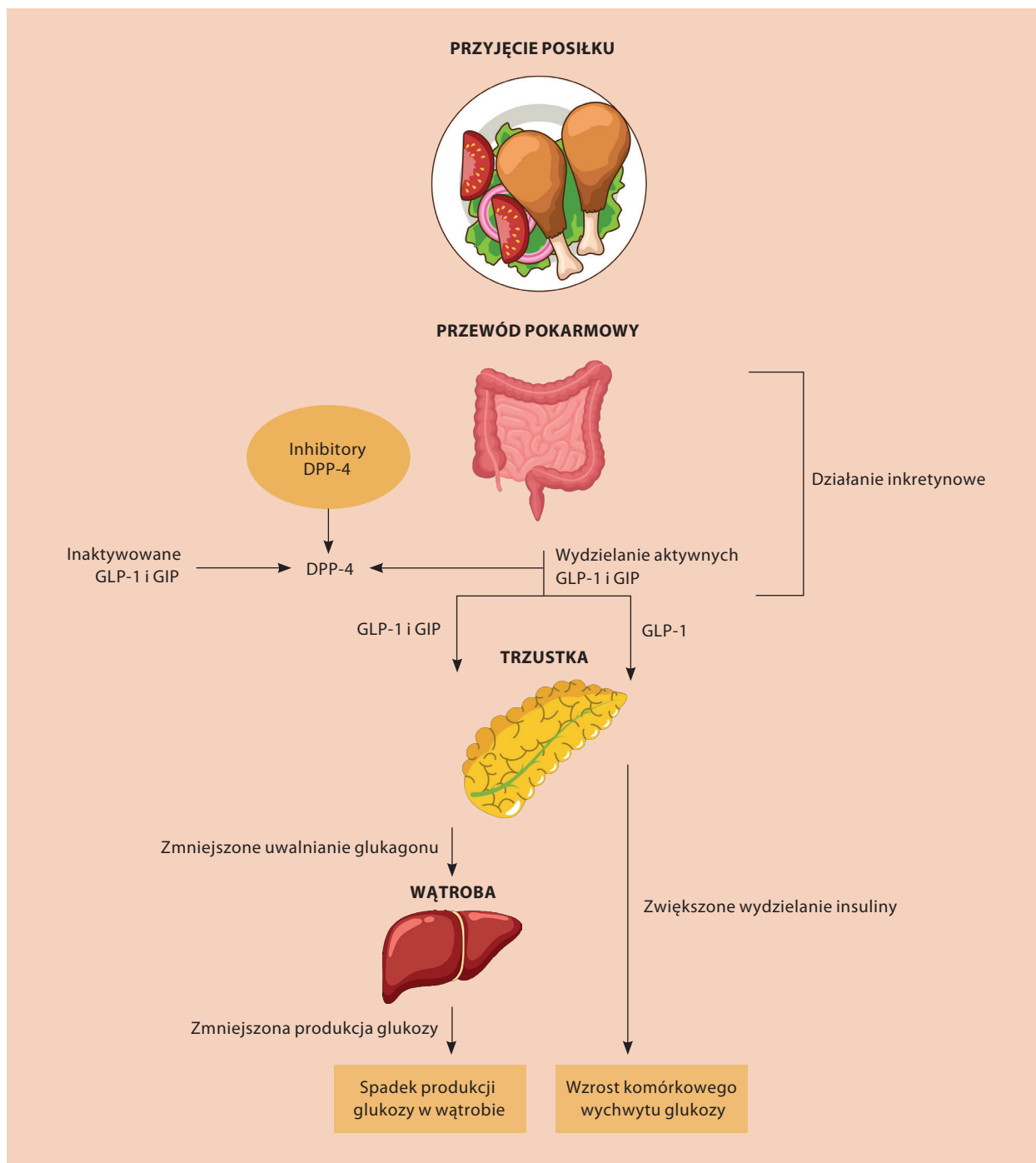
W wyniku działania inhibitorów DPP-4 dochodzi do obniżenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku, co prowadzi do redukcji odsetka hemoglobiny glikowanej  $A_{1c}$  ( $HbA_{1c}$ ) i zwiększenia liczby pacjentów osiągających glikemiczne cele terapeutyczne [4]. Gliptyny to jednocześnie jedna z najlepiej tolerowanych przez pacjentów grup leków przeciwhiperglykemicznych, niewykazująca istotnych działań niepożądanych. Stosowanie gliptyn nie powoduje ryzyka hipoglikemii. Sitagliptyna jest jednym z inhibitorów DPP-4, który cechuje się łatwością dawkowania, podaje się ją bowiem raz dziennie doustnie w dawce 100 mg, niezależnie od posiłku. Dawkowanie nie wymaga stopniowej intensyfikacji ani korekty w zależności

od glikemii. U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek nie jest wymagane dostosowywanie dawki sitagliptyny. U chorych z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym [ $GFR$  (*glomerular filtration rate*)  $\geq 30$  do  $< 45$  ml/min] dawka sitagliptyny wynosi 50 mg raz na dobę. U tych z niższymi wartościami klirensu kreatyniny i dializowanych dawkę trzeba ponownie zredukować do 25 mg na dobę. U pacjentów stosujących DPP-4 inhibitory z przewlekłą chorobą nerek, nie ma potrzeby zmiany dawkowania jedynie w przypadku linagliptyny, która wydalana się głównie przez wątrobę.

## WPLYW INHIBITORÓW DPP-4 NA ROKOWANIE PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2

Ze względu na związek cukrzycy z ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego coraz większą wagę przykłada się do wpływu poszczególnych leków na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca czy udar mózgu, oraz zgon sercowo-naczyniowy. Inhibitory DPP-4 według zalecenia *Food and Drug Administration* zostały przebadane pod tym kątem w badaniach z predefiniowanymi sercowo-naczyniowymi punktami końcowymi (CVOT, *cardiovascular outcome trials*). Wyniki badań klinicznych z randomizacją dotyczące leków z grupy inhibitorów DPP-4 udowodniły ich bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe, nie wykazując wzrostu ryzyka wystąpienia złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego (MACE, *major adverse cardiovascular event*). W odniesieniu do sitagliptyny takim badaniem był TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*), w którym porównywano tą cząsteczkę z placebo, nie wykazując wyższego ryzyka wystąpienia MACE lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca wśród pacjentów leczonych tym inhibitorem DPP-4 [5]. Wynik badania CAROLINA (*Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin vs. Glimpiride in type 2 diabetes*) wykazał podobne ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego i mniejsze o 77% dla linagliptyny ryzyko hipoglikemii w stosunku do pochodnej sulfonylonocznika [6]. Jedynie w przypadku saksagliptyny, wynik badania SAVOR-TIMI 53, w którym porównywano saksagliptynę z placebo, przy podobnym ryzyku MACE, wykazał wyższe o 27% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie saksagliptyny, zwłaszcza wśród osób z wcześniejszą niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek [7].

Powyższe wyniki powinny być jednak interpretowane w kontekście aktualnej praktyki klinicznej i odnoszone do innych powszechnie stosowanych grup leków przeciw-



**Rycina 1.** Funkcjonowanie osi inkretynowej oraz miejsce oddziaływania inhibitorów GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) — peptyd glukagonopodobny-1; GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) — glukozozależny peptyd insulinotropowy; DPP-4 (*dipeptidyl peptidase 4*) — dipeptydylo-peptydaza 4

hiperglikemicznych. Dotychczas przeprowadzono liczne badania obserwacyjne porównujące gliptyny z pochodnymi sulfonilomocznika. W duńskim obserwacyjnym badaniu kohortowym u pacjentów leczonych pochodnymi sulfonilomocznika wykazano wyższe o 22% ryzyko MACE i podobne ryzyko wystąpienia niewydolności serca w porównaniu z pacjentami stosującymi inhibitory

DPP-4 [8]. W południowokoreańskiej analizie retrospektywnej porównującej inhibitory DPP-4 z pochodnymi sulfonilomocznika, pacjenci leczeni gliptynami wykazywali redukcję ryzyka wystąpienia niewydolności serca o 22%, zawału serca o 24% i udaru mózgu o 37% [9]. W analizach podgrup zastosowanie sitagliptyny łączyło się z istotnym zmniejszeniem ryzyka niewydolności serca [9]. W innym

**Tabela 1. Porównanie właściwości inhibitorów dipeptydylo-peptydazy 4 [3]**

Parametr	Sitagliptyna	Wildagliptyna	Saksagliptyna	Linagliptyna	Alogliptyna
Skuteczność hamowania DPP-4	Max 97% (po 24 godz. od ostatniej dawki > 80%)	Max 95% (po 12 godz. od ostatniej dawki > 80%)	Max 80% (po 24 godz. od ostatniej dawki 70%)	Max 80% (po 24 godz. od ostatniej dawki 70%)	Max 90% (po 24 godz. od ostatniej dawki 75%)
Selektywność	Wysoka	Wysoka	Umiarkowana	Wysoka	Wysoka
Biodostępność	87%	85%	75%	30%	63%
Okres półtrwania	8–24 h	1,4–4,5 h	2–4 h	10–40 h	12–21 h
Wydalenie	Nerkowe (80% w postaci niezmienionej)	Nerkowe (22% w postaci niezmienionej)	Nerkowe (12–29% w postaci niezmienionej)	Z żółcią (> 70% w postaci niezmienionej)	Nerkowe (> 70% w postaci niezmienionej)

badaniu o podobnej metodyce porównującym gliptyny z pochodnymi sulfonylomocznika, osoby stosujące inhibitory DPP-4 wykazały niższe o 32% ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, o 36% zredukowane ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu i o 57% ryzyko hipoglikemii [10]. Wyniki tych dwóch badań retrospektywnych potwierdziły: przegląd systematyczny i oparta na nim metaanaliza [11]. Podobne wyniki pokazuje duża analiza oparta na ogólnokrajowym rejestrze porównująca stosowanie gliptyn i pochodnych sulfonylomocznika u pacjentów z cukrzycą typu 2 z Tajwanu leczonych równocześnie metforminą [12]. W porównaniu z leczonymi metforminą i pochodną sulfonylomocznika, pacjenci stosujący gliptyny i metforminę wykazywali znamienne niższe ryzyko wystąpienia punktów końcowych sercowo-naczyniowych, odpowiednio o 21% dla hospitalizacji z powodu poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, o 14% dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca, a także wystąpienia zawału mięśnia serca i choroby naczyń mózgowych. Wyniki były szczególnie korzystne wśród podgrup stosujących sitagliptynę i wildagliptynę. W omawianym badaniu rejestrowym wykazano także, że gliptyny w porównaniu z pochodnymi sulfonylomocznika przynoszą korzyści zarówno w przypadku pacjentów z wcześniej rozpoznanymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, jak i bez nich.

## MIEJSCE GLIPTYN

### W ZALECENIACH TOWARZYSTW NAUKOWYCH

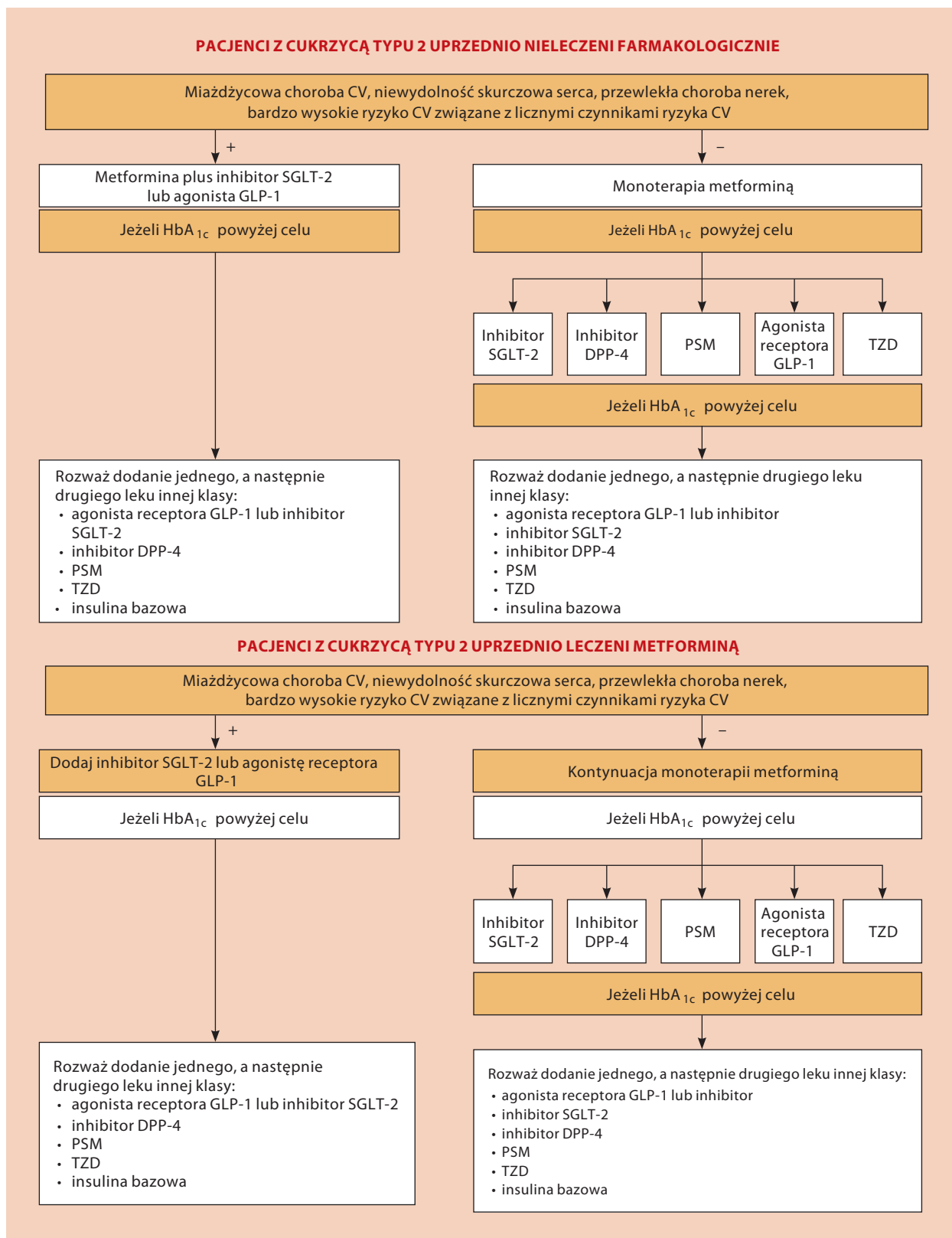
Aktualne wytyczne polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych podobnie pozycjonują inhibitory DPP-4 w aktualnym algorytmie terapii cukrzycy typu 2. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z roku 2022 [13] rekomendują zastosowanie gliptyn w następujących sytuacjach klinicznych:

- rozpoczęcie terapii cukrzycy typu 2 — w przypadku nietolerancji metforminy lub występowaniu przeciwwskazań do jej stosowania,
- konieczności intensyfikacji terapii — jako kolejny lek u pacjentów leczonych uprzednio metforminą i/lub inhibitorem SGLT-2 (*sodium-glucose co-transporter-2*) lub innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

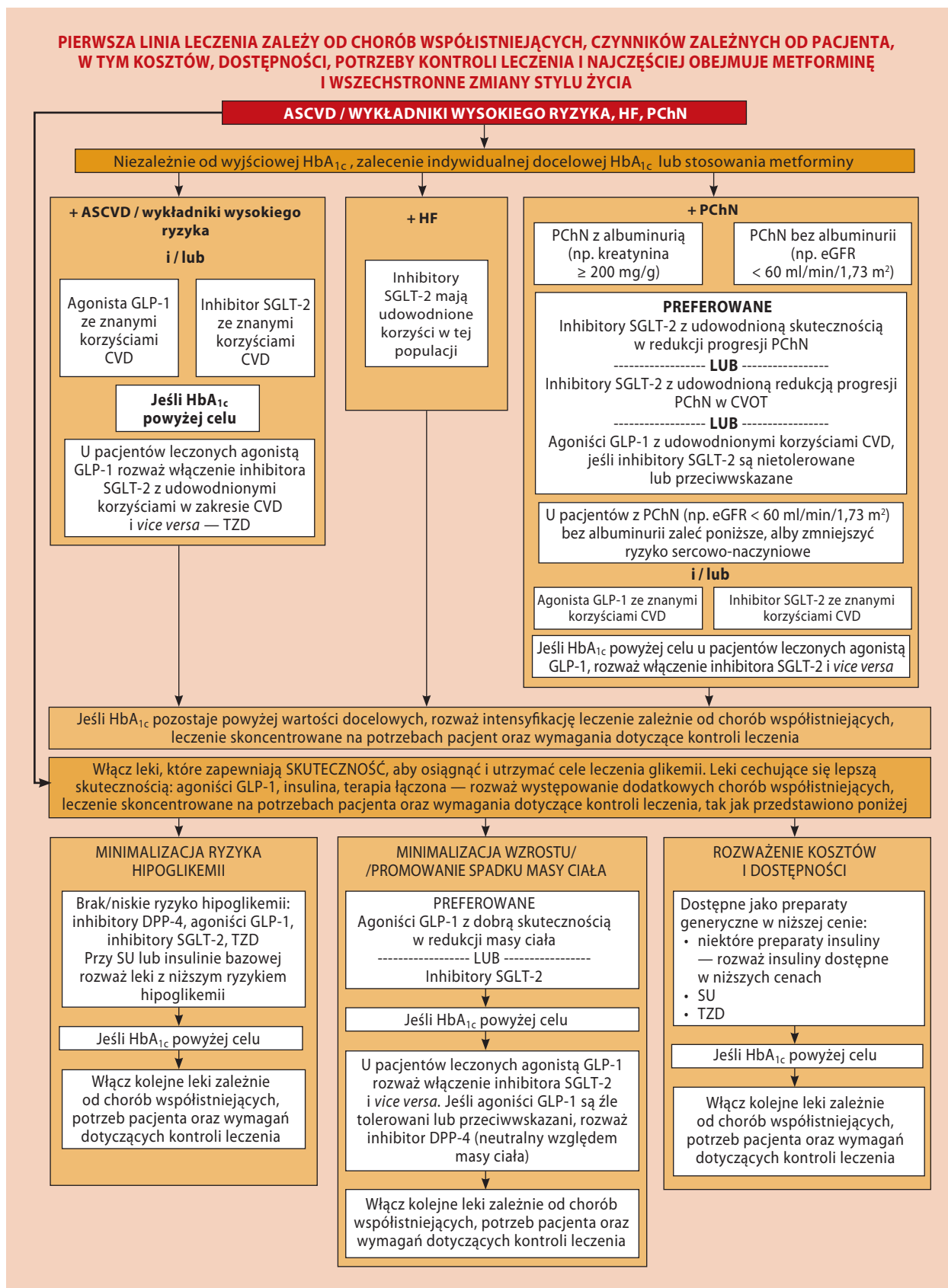
W omawianych wytycznych pozycjonowanie poszczególnych innych leków w stosunku do gliptyn uzależnione jest od czynników takich jak występowanie chorób sercowo-naczyniowych i ich czynników ryzyka, obecność nadwagi lub otyłości czy skłonności do hipoglikemii. Podsumowanie zaleceń dotyczących farmakoterapii cukrzycy typu 2 według PTD przedstawiono na rycinie 2.

W wytycznych *American Diabetes Association* (ADA) z 2022 roku [14] czy opublikowanych w 2018 roku wytycznych ADA/EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) [15] zastosowano ocenę pacjenta pod kątem występowania chorób takich jak: schorzenia układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym lub ich wysokie ryzyko, niewydolność serca i przewlekła choroba nerek. W przypadku ich niewystępowania, należy wziąć pod uwagę ryzyko hipoglikemii, konieczność redukcji masy ciała oraz dostępność i koszty leczenia. Zalecenia podsumowano na rycinie 3. W tym przypadku inhibitory DPP-4 należałoby zalecić pacjentom bez ciężkich chorób współistniejących, z wysokim ryzykiem hipoglikemii oraz na każdej ścieżce klinicznej w sytuacji, kiedy nie udało się osiągnąć wyrównania glikemii w złożonym modelu terapeutycznym. Można oczekiwać, że pojawiająca się obecnie w wielu krajach, w tym także w Polsce, dostępność tanich preparatów sitagliptyny może dodatkowo wzmocnić pozycjonowanie gliptyn w zaleceniach diabetologicznych w związku z ich łatwiejszą dostępnością ekonomiczną dla pacjentów.





**Rycina 2.** Schemat leczenia farmakologicznego chorych na cukrzycę typu 2 według wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2022 (zmodyfikowano za [13]); CV (*cardiovascular*) — układ sercowo-naczyniowy; DPP-4 (*dipeptidyl peptidase 4*) — dipeptydylo-peptydaza 4; GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) — peptyd glukagonopodobny-1; PSM — pochodne sulfonilomocznika; SGLT-2 (*sodium-glucose co-transporter-2*) — kotransporter glukozy-sodowy 2; TZD — tiazolidynediony (agonista PPAR- $\gamma$  [*peroxisome proliferators-activated receptors gamma*])



Rycina 3. Zalecenia American Diabetes Association dotyczące farmakoterapii w cukrzycy typu 2 [14]

Natomiast w najnowszym wspólnym stanowisku ADA/EASD opublikowanym we wrześniu 2022 inhibitor DPP-4 znalazły swoje miejsce jako leki przeciwhiperglykemiczne o pośredniej sile działania, co sugerowałoby zastosowanie ich w celu obniżenia glikemii w terapii skojarzonej. Jednak w tym dokumencie można odnaleźć znacznie więcej odniesień do tej klasy leków. Ponieważ leczenie cukrzycy typu 2 u ludzi młodych nie ma wciąż wystarczających dowodów EBM, to w tym właśnie przypadku badanie VERIFY dostarcza dowodów na skuteczność terapii skojarzonej metforminą i inhibitorem DPP-4 w rozpoczynaniu farmakoterapii nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 szczególnie u ludzi młodych, u których cukrzycę rozpoznano w 4. dekadzie życia. Niepodważalne jest również miejsce inhibitorów DPP-4 w terapii osób w wieku starszym szczególnie narażonych na ryzyko związane z hipoglikemią. Stanowisko ADA i EASD wspomina również możliwość zastosowania sitagliptyny w deintensyfikacji terapii cukrzycy typu u osób starszych przez możliwość skutecznego zastąpienia iniekcji insuliny doposiłkowych zastosowaniem sitagliptyny w dawce 100 mg 1 raz rano, co daje efekty glikemiczne porównywalne z 3 wstrzyknięciami insuliny do posiłkowych.

Ostatnim ważnym dokumentem, do którego należy się odnieść, określając obecną pozycję gliptyn we współczesnej diabetologii, są zalecenia *Primary Care Diabetes Europe* i ich aktualizacja z 2022 roku [16, 17]. W tym dokumencie zalecenia przedstawiono w nieco innej formie niż w zaleceniach PTD i ADA/EASD. Podzielono je bowiem na osobne rekomendacje dla grup pacjentów:

- bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego,
- wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego,
- z chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym,
- z niewydolnością serca,
- z przewlekłą chorobą nerek,
- z otyłością,
- w wieku podeszłym i/lub z zespołem kruchości.

W dokumencie tym podkreślono zastosowanie gliptyn w kilku sytuacjach klinicznych, przede wszystkim w leczeniu pacjentów w wieku podeszłym i/lub z zespołem kruchości. W tej grupie chorych zaleca się preparaty podawane raz na dobę, w formie doustnej, cechujące się dobrą tolerancją i niskim ryzykiem hipoglikemii, czyli odpowiadające profilowi działania gliptyn. W dokumencie zaleca się, aby u pacjentów w wieku podeszłym stosować w pierwszej linii leczenia metforminę, a w przypadku jej nietolerancji lub nieskuteczności uzupełniać lecze-

nia właśnie o inhibitory DPP-4 jako drugą linię terapii. Ponadto zwrócono uwagę na bezpieczeństwo i wysoką skuteczność gliptyn, z ewentualną koniecznością redukcji dawki w zależności od funkcji nerek przy ich stosowaniu, z wyjątkiem linagliptyny, w intensyfikacji farmakoterapii przeciwhiperglykemicznej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Co bardzo istotne, w całym dokumencie podkreślono znaczenie czynników ekonomicznych w dostępności i możliwości kontynuacji farmakoterapii cukrzycy. Autorzy omawianych wytycznych, zwracając tym samym uwagę, że leki takie jak inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT-2 i agoniści GLP-1 powinny być preferowane ponad pochodnymi sulfonilomocznika, jeżeli pozwalają na to lokalne warunki ekonomiczne lub sytuacja materialna pacjenta.

Podobne stanowisko zaprezentowano w pracy poglądowej sygnowanej przez czołowych diabetologów z wielu krajów europejskich [18]. Dokument ten pokazuje konieczność odchodzenia od pochodnych sulfonilomocznika włączanych na wczesnych etapach leczenia cukrzycy. Według Panelu Ekspertów, którzy opracowali wspomniane stanowisko, pochodne sulfonilomocznika powinny być obecnie stosowane po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych, w tym leczenia inhibitorami DPP-4, lub też z powodów ekonomicznych.

Autorzy obecnych zaleceń towarzystw naukowych coraz częściej zwracają uwagę na jeszcze jedno zagadnienie, jakim jest rozpoczynanie terapii przeciwhiperglykemicznej od dwóch cząsteczek z różnych grup leczniczych. Wyniki badań pokazują, że wczesne wdrożenie takiej strategii prowadzi do szybszego osiągnięcia celu terapeutycznego w zakresie kontroli glikemii [19, 20]. Jednym z najczęściej cytowanych badań, którego wynik pokazał słusność takiego podejścia, jest VERIFY (*Vildagliptin Efficacy in combination with metformin For early treatment of T2DM*) — rozpoczynanie leczenia przeciwhiperglykemicznego od skojarzenia dwóch substancji jest długoterminowo bardziej skuteczne od dodawania sekwencyjnie do pierwszego leku drugiej cząsteczki w późniejszym czasie [22]. W omawianym badaniu uczestnicy w jednym z ramion otrzymywali na początku leczenia inhibitor DPP-4 (wildagliptynę) i metforminę, co skutkowało dłuższym utrzymywaniem się lepszej kontroli metabolicznej niż stosowanie sekwencyjnie krok po kroku metforminy i gliptyny. Obecnie wydaje się, że tego typu podejście powinno być rozważone w pierwszym rzucie leczenia między innymi u pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2, u których wyjściowe wartości

HbA<sub>1c</sub> przekraczają wartości docelowe o 1,5–2%. Dużym praktycznym ułatwieniem inicjacji terapii dwoma lekami są preparaty dwuskładnikowe zawierające metforminę i DPP-4 inhibitor, na przykład sitagliptynę.

### PROFILE PACJENTÓW, U KTÓRYCH KORZYSTNE JEST STOSOWANIE INHIBITORÓW DPP-4

Biorąc pod uwagę pozycję inhibitorów DPP-4 w wyciecznych towarzystw naukowych, należy się zastanowić, w jakich grupach chorych gliptyny mogą być szczególnie rekomendowane. W dobie narastającego znaczenia medycyny spersonalizowanej takie podejście wydaje się szczególnie uzasadnione.

Podpisany poniżej Panel Ekspertów przedstawia kilka sylwetek pacjentów, u których na przykładzie sitagliptyny, zaproponowano optymalne zastosowanie inhibitora DPP-4:

- pacjent źle tolerujący inne leki pierwszego rzutu (np. metforminę) lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania — inhibitor DPP-4, na przykład sitagliptyna, może być w tej sytuacji stosowana w monoterapii, jako jedyny doustny lek przeciwhiperlikemiczny;
- pacjent w wieku podeszłym — sitagliptyna może być stosowana w monoterapii w przypadku przeciwwskazań do metforminy lub przy jej nietolerancji lub też w postaci preparatu złożonego z metforminą;
- pacjent ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 i wysoką HbA<sub>1c</sub> (np. > 8%), bez obciążeń kardiologicznych — w przypadku takich chorych wczesne wdrożenie leczenia równocześnie metforminą i sitagliptyną, na przykład w formie tabletki dwuskładnikowej, może zapewnić nie tylko szybkie osiągnięcie celów leczenia, ale także potencjalnie poprawić trwałość efektu terapeutycznego i zmniejszyć ryzyko powikłań;
- pacjent leczony pochodną sulfonilomocznika i/lub innym lekiem (np. metforminą) z epizodami hipoglikemii — zastąpienie pochodnej sulfonilomocznika inhibitorem DPP-4, na przykład sitagliptyną w monoterapii lub preparatem złożonym zawierającym sitagliptynę i metforminę, pozwoli wyeliminować epizody hipoglikemii i zmniejszyć ryzyko narastania masy ciała, a także może się przyczynić do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego;
- pacjent bez choroby sercowo-naczyniowej i czynników ryzyka, nieskutecznie leczony metforminą w monoterapii — dołączenie do leczenia DPP-4 inhibitora, na przykład sitagliptyny, lub zastosowanie preparatu złożonego sitagliptyny i metforminy, istotnie poprawia skuteczność leczenia przeciwwglukemicznego.
- pacjent nieosiągający docelowych wartości HbA<sub>1c</sub> pomimo leczenia dwoma lekami (metformina + inhibitor SGLT-2 lub metformina + pochodna sulfonilomocznika) — w tej sytuacji sitagliptyna może być stosowana jako trzeci lek doustny, zarówno w postaci preparatu jednoskładnikowego, jak również jako preparat złożony zawierający sitagliptynę i uprzednio stosowaną metforminę.
- pacjent „problematyczny” — u pacjentów słabo stosujących się do zaleceń lekarskich, rzadko zgłaszających się na wizyty kontrolne, obawiających się działań niepożądanych leków, u których ryzyko przerwania terapii jest wysokie, zastosowanie DPP-4 inhibitora, na przykład sitagliptyny w monoterapii lub jako preparatu złożonego z metforminą, może poprawić współpracę pacjenta. Zastosowanie dwulekowych preparatów hipoglikemizujących niesie ze sobą poprawę *compliance* u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Tabela 2. Profil farmakokinetyczny inhibitorów DPP-4 a ryzyko interakcji farmakokinetycznych [23]

Inhibitor DPP-4	Udział cytochromu P450 i P-glikoproteiny w klirensie leku	Znaczenie kliniczne
Alogliptyna	CYP2D6 CYP3A4	Istotne klinicznie ryzyko interakcji farmakokinetycznych z inhibitorami CYP2D6 i CYP3A4
Sitagliptyna	CYP3A4 CYP2C8	Istotne klinicznie ryzyko interakcji farmakokinetycznych z inhibitorami CYP3A4 i CYP2C8 — w szczególności z klopidogrelem, felodypiną i kandesartanem
Linagliptyna	CYP3A4 P-gp w niewielkim stopniu	Wzrost ryzyka interakcji w przypadku jednoczesowego stosowania z induktorami CYP3A4
Saksagliptyna	CYP3A4/A5	Istotne ryzyko interakcji farmakokinetycznych z silnymi inhibitorami CYP3A4, w przypadku konieczności jednoczesowego stosowania dawka saksagliptyny nie może przekraczać 2,5 mg

DPP-4 (*dipeptidyl peptidase 4*) — dipeptydylo-peptydaza 4

U chorego na cukrzycę nie bez znaczenia są także potencjalne interakcje z innymi jednocześnie stosowanymi w politerapii lekami. Wybór chorego na cukrzycę typu 2, z wielochorobowością musi zawierać ocenę wpływu leczenia diabetologicznego na ryzyko powikłań wynikających z interakcji inhibitorów DPP-4 z innymi jednocześnie stosowanymi lekami. Najważniejsze informacje dotyczących ryzyka interakcji farmakokinetycznych zebrano w tabeli 2.

Podsumowując, inhibitory DPP-4, wśród nich najdłużej obecna w diabetologii sitagliptyna, stanowią ważną grupę leków przeciwhiperglykemicznych, które powinny znaleźć zastosowanie w szerokiej grupie pacjentów z cukrzycą typu 2. Są one ciągle są zbyt rzadko stosowane w codziennej praktyce klinicznej. Wobec niedawnego zwiększenia dostępności na rynku polskim przystępnych ekonomicznie preparatów sitagliptyny i jej jednotabletkowego połączenia z metforminą należy zwrócić uwagę na możliwość ich powszechniejszego stosowania u pacjentów z cukrzycą typu 2. Grupy pacjentów, u których szczególnie korzystne może być stosowanie sitagliptyny i innych inhibitorów DPP-4 to zwłaszcza pacjenci, u których istotne są eliminacja ryzyka hipoglikemii i przyrostu masy ciała oraz pacjenci nieskutecznie leczeni jednym lub dwoma lekami doustnymi, u których kontrola glikemii pozostaje niezadowolająca.

## PIŚMIENNICTWO

- International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas, 10<sup>th</sup> edn. <https://www.diabetesatlas.org>.
- Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA*. 2002; 287(3): 360–372, doi: [10.1001/jama.287.3.360](https://doi.org/10.1001/jama.287.3.360), indexed in Pubmed: [11790216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11790216/).
- Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2012; 51(8): 501–514, doi: [10.1007/BF03261927](https://doi.org/10.1007/BF03261927), indexed in Pubmed: [22686547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22686547/).
- Scott LJ. Sitagliptin: a review in type 2 diabetes. *Drugs*. 2017; 77(2): 209–224, doi: [10.1007/s40265-016-0686-9](https://doi.org/10.1007/s40265-016-0686-9), indexed in Pubmed: [28078647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28078647/).
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(3): 232–242, doi: [10.1056/NEJMoa1501352](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352), indexed in Pubmed: [26052984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26052984/).
- Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. CAROLINA Investigators. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 322(12): 1155–1166, doi: [10.1001/jama.2019.13772](https://doi.org/10.1001/jama.2019.13772), indexed in Pubmed: [31536101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31536101/).
- Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014; 130(18): 1579–1588, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.114.010389](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.114.010389), indexed in Pubmed: [25189213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25189213/).
- Thein D, Christiansen MN, Mogensen UM, et al. Add-on therapy in metformin-treated patients with type 2 diabetes at moderate cardiovascular risk: a nationwide study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020; 19(1): 107, doi: [10.1186/s12933-020-01078-5](https://doi.org/10.1186/s12933-020-01078-5), indexed in Pubmed: [32631337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32631337/).
- Kim YG, Yoon D, Park S, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Circ Heart Fail*. 2017; 10(9), doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003957](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003957), indexed in Pubmed: [28899989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28899989/).
- Ou SM, Shih CJ, Chao PW, et al. Effects on clinical outcomes of adding dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulfonylureas to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2015; 163(9): 663–672, doi: [10.7326/M15-0308](https://doi.org/10.7326/M15-0308), indexed in Pubmed: [26457538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457538/).
- Kaneko M, Narukawa M. Meta-analysis of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors use and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016; 116: 171–182, doi: [10.1016/j.diabres.2016.04.012](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.012), indexed in Pubmed: [27321333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27321333/).
- Wang J, Wu HY, Chien KL. Cardioprotective effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulfonylureas in addition to metformin: a nationwide cohort study of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2022; 48(3): 101299, doi: [10.1016/j.diabet.2021.101299](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101299), indexed in Pubmed: [34728339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34728339/).
- Araszkievicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Curr Top Diabetes*. 2022; 2: 1–134, doi: [10.5603/dk.2019.0001](https://doi.org/10.5603/dk.2019.0001).
- Professional Practice Committee. Standards of medical care in diabetes — 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45(Suppl 1): S3, doi: [10.2337/dc20-Sppc](https://doi.org/10.2337/dc20-Sppc).
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018; 41(12): 2669–2701, doi: [10.2337/dci18-0033](https://doi.org/10.2337/dci18-0033), indexed in Pubmed: [30291106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291106/).
- Seidu S, Cos X, Brunton S, et al. A disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care: a position statement by Primary Care Diabetes Europe. *Prim Care Diabetes*. 2021; 15(1): 31–51, doi: [10.1016/j.pcd.2020.05.004](https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.004), indexed in Pubmed: [32532635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32532635/).
- Seidu S, Cos X, Brunton S, et al. 2022 update to the position statement by Primary Care Diabetes Europe: a disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care. *Prim Care Diabetes*. 2022; 16(2): 223–244, doi: [10.1016/j.pcd.2022.02.002](https://doi.org/10.1016/j.pcd.2022.02.002), indexed in Pubmed: [35183458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35183458/).
- Consoli A, Czupryniak L, Duarte R, et al. Positioning sulphonylureas in a modern treatment algorithm for patients with type 2 diabetes: expert opinion from a European consensus panel. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22(10): 1705–1713, doi: [10.1111/dom.14102](https://doi.org/10.1111/dom.14102), indexed in Pubmed: [32476244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32476244/).
- Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(3): 268–275, doi: [10.1111/dom.12417](https://doi.org/10.1111/dom.12417), indexed in Pubmed: [25425451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25425451/).
- Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, et al. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(5): 410–417, doi: [10.1111/dom.12233](https://doi.org/10.1111/dom.12233), indexed in Pubmed: [24205921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24205921/).
- Aroda V, González-Galvez G, Grøn R, et al. Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(8): 596–605, doi: [10.1016/s2213-8587\(19\)30184-6](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30184-6).
- Matthews D, Paldanius P, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019; 394(10208): 1519–1529, doi: [10.1016/s0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32131-2).
- Kostka-Trąbka E, Woroń J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2022.

# Kobieta w wieku 41 lat po przedszpitalnym nagłym zatrzymaniu krążenia i z rozpoznaniem zespołu WPW

41-year-old woman after pre-hospital cardiac arrest and diagnosed with WPW syndrome

Agnieszka Major<sup>1, 2</sup> , Katarzyna Starzyk<sup>1, 2</sup> , Paweł Watek<sup>1, 2</sup> , Maciej Młodnicki<sup>1</sup>, Konrad Strzębąła<sup>1</sup>, Michał Łabuz<sup>1</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1, 2</sup> 

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

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

## STRESZCZENIE

Prezentujemy przypadek 41-letniej pacjentki po przedszpitalnym nagłym zatrzymaniu krążenia hospitalizowanej na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej, a następnie w klinice kardiologii. U chorej rozpoznano zespół Wolffa-Parkinsona-White'a oraz wykonano ablację lewostronnej drogi dodatkowej.

*Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (3), 122–126*

**Słowa kluczowe:** WPW, zespół preekscytacji, NZK, ablacja

## ABSTRACT

The paper presents a case of a 41-year-old female patient after pre-hospital cardiac arrest, hospitalized in the Cardiology Intensive Care Unit and then in the Department of Cardiology. The patient was diagnosed with Wolff-Parkinson-White syndrome and ablation of the left accessory pathway was performed.

*Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (3), 122–126*

**Key words:** WPW, pre-excitation syndrome, cardiac arrest, ablation

## Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Major  
I Klinika Kardiologii i Elektroterapii  
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii  
ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce  
e-mail: major.agn@gmail.com

## WPROWADZENIE

Zespół Wolffa-Parkinsona-White'a (WPW, *Wolff-Parkinson-White syndrome*) jest wrodzonym, najczęściej występującym zespołem preekscytacji serca, który powstaje w wyniku nieprawidłowego przewodnictwa elektrycznego w sercu przez drogę dodatkową, co może skutkować objawowymi i zagrażającymi życiu arytmiami [1]. Preekscytację w zapisach elektrokardiograficznych (EKG) z dominującym rytmem zatokowym rozpoznaje się w przypadku występowania: skrócenia odstępu PQ (< 120 ms), obecności fali delta, czyli zazębienia początkowego fragmentu zespołu QRS, który jest wynikiem aktywacji komór drogą dodatkową i łączem przedsionkowo-komorowym, wydłużenia czasu trwania zespołów QRS ponad 120 ms przez zwolnione narastanie (dodatnia fala delta) lub opadanie (fala ujemna) początkowej części zespołu QRS oraz zaburzeń repolaryzacji (przeciwstawne wychylenie kompleksu ST-T w stosunku do dominującego wychylenia zespołu QRS) [2]. Preekscytacja może występować stale lub okresowo, naprzemiennie (intermitująca). O zespole WPW można mówić wtedy, gdy cechom preekscytacji w rytmie zatokowym towarzyszą kołatania serca w wywiadzie i/lub udokumentowane częstoskurcze. Niekiedy u chorych z preekscytacją mogą występować nietypowe, niearytmiczne objawy, takie jak duszność, nietolerancja wysiłku lub dyskomfort w klatce piersiowej. Częstość wykrywania elektrokardiograficznych cech preekscytacji w populacji ogólnej szacuje się na 0,15–0,25% (1,5–2 razy częściej u mężczyzn, częściej u dzieci). Rodzinne występowanie zespołu

WPW opisano u 3% pacjentów z tą jednostką chorobową. Dziedziczny się on autosomalnie dominująco i może być skojarzona z zespołem Ebsteina oraz innymi wrodzonymi wadami serca [3].

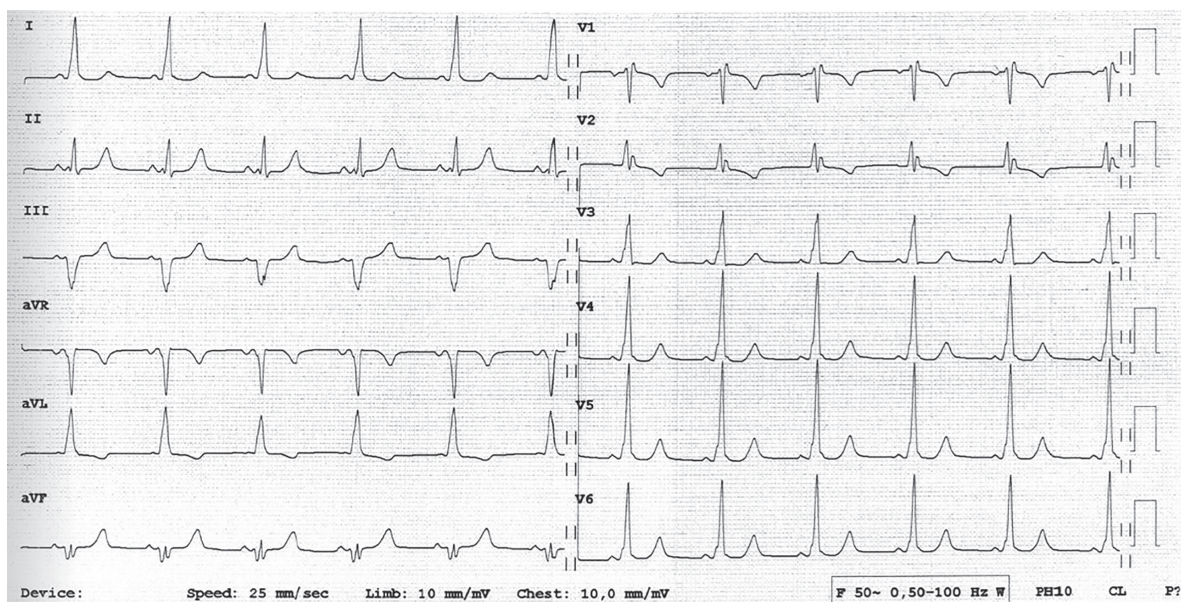
## OPIS PRZYPADKU

Na oddział intensywnej opieki kardiologicznej została przyjęta 41-letnia kobieta po nagłym, przedszpitalnym zatrzymaniu krążenia (NZK). Z relacji zespołu ratownictwa medycznego wynikało, że chorą znaleziono nieprzytomną w jej mieszkaniu; czas od zatrzymania krążenia był nieznan. Po przyjeździe zespołu ratownictwa medycznego stwierdzono asystolię oraz rozpoczęto resuscytację krążeniowo-oddechową, w trakcie której obserwowano migotanie komór (VF, *ventricular fibrillation*) opanowane defibrylacją.

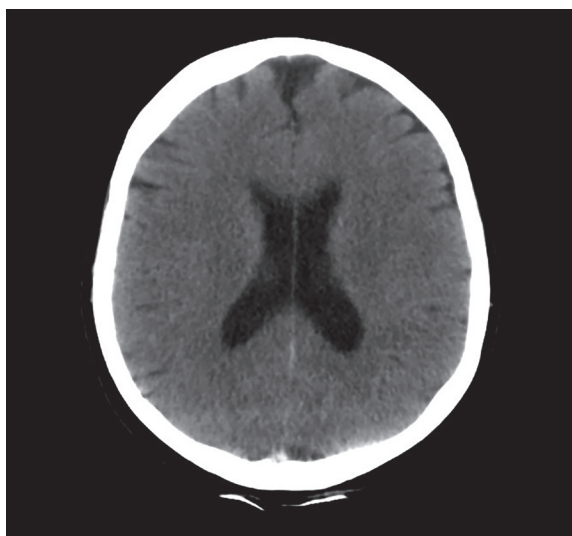
Przy przyjęciu chora była nieprzytomna i sztucznie wentylowana. Według relacji rodziny dotychczas nie leczyła się przewlekle, paliła papierosy, od około 2 lat skarżyła się na kołatania serca. Wywiad w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego był dodatni — ojciec pacjentki przeżył zawał serca w 55. roku życia. W badaniach laboratoryjnych przy przyjęciu obserwowano wzrost stężenia troponin (Tn 459 ... 1737 ng/l) oraz łagodną hipokaliemię (3,52 mg/dl).

Ze względu na podejrzenie zawału serca, który jest jedną z najczęstszych przyczyn NZK, w pierwszym etapie diagnostyki wykonano badanie elektrokardiograficzne (EKG) oraz echokardiograficzne. W spoczynkowym zapisie EKG nie obserwowano niedokrwienia mięśnia sercowego, natomiast widoczne były cechy preekscytacji, z dodatnią falą delta (ryc. 1). W echokardiografii serca nie stwierdzono odcinkowych zaburzeń kurczliwości (mogących świadczyć o niedokrwieniu) ani istotnego upośledzenia globalnej funkcji skurczowej, które mogłyby być przyczyną groźnych dla życia arytmii i w konsekwencji NZK. Przepływy przez zastawki serca były prawidłowe, nie zaobserwowano wad wrodzonych związanych z ubytkami w przegrodach serca, co wykluczyło jednoczesne występowanie wady serca u badanej pacjentki. Szacowane ciśnienie w tętnicy płucnej i prawidłowy obraz morfologii i funkcji jam prawego serca nie wskazywały na obecność zatorowości płucnej. Wykonano również tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) głowy, wykluczając zmiany niedokrwienne, a także pourazowe (ryc. 2),

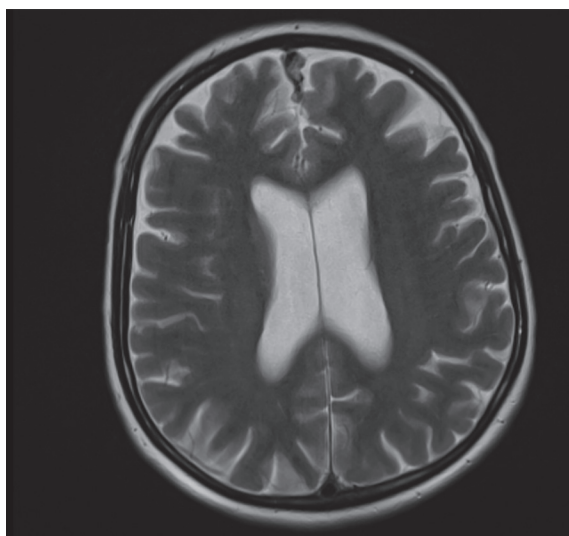
dlatego odstąpiono od diagnostyki miażdżycy w tętnicach dogłównych. Ze względu na wywiad palenia tytoniu przez chorą oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego i podwyższone stężenie markerów martwicy miokardium pacjentkę zakwalifikowano do pilnej koronarografii, w której nie stwierdzono istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych, co wykluczyło obecność miażdżycy, rozwarstwienia tętnicy lub zmian zakrzepowych w tętnicach wieńcowych jako podłoża NZK. W trakcie hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej u chorej wystąpiła infekcja dolnych dróg oddechowych oraz dróg moczowych, początkowo leczonych antybiotykoterapią empiryczną, a następnie celowaną. Od początku pobytu w szpitalu chorą rehabilitowano przyłóżkowo. W 13. dobie hospitalizacji odłączono ją od respiratora. Pacjentka stopniowo odzyskała przytomność, tym niemniej obserwowano spowolnienie psychoruchowe, zaburzenia pamięci, orientacji allopsychicznej oraz częściowo autologicznej. Ze względu na utrzymujące się objawy neurologiczne, mimo prawidłowego wstępnego obrazu CT, pacjentkę konsultowano neurologicznie. W neurologicznym badaniu przedmiotowym stwierdzono niedowład czterokończynowy z przewagą w kończynach dolnych i zalecono rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy. W badaniu MRI uwidoczniło umiarkowane zaniki korowe w płatach czołowych, bez innych nieprawidłowości w obrazie mózgowia (ryc. 3). Chora wymagała opieki psychologicznej, psychiatrycznej oraz kontynuowania rehabilitacji. Po zastosowanym leczeniu obserwowano poprawę stanu ogólnego; pacjentka była przytomna, w logicznym kontakcie. Za przyczynę zaburzeń neurologicznych przyjęto skutki epizodu NZK. Ze względu na stwierdzone w zapisie EKG cechy preekscytacji oraz przebyte NZK, chorą zakwalifikowano do badania elektrofizjologicznego (EPS, *electrophysiological study*). W EPS indukowano nawrotny częstoskurcz przedsionkowo-komorowy ortodromowy (AVRT, *atrioventricular re-entry tachycardia*) okresowo przechodzący w migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) o częstości powyżej 200/min. W trakcie arytmii wystąpiło obniżenie ciśnienia tętniczego do 60/40 mm Hg. Podczas dalszego etapu badania obserwowano przejście AF w atypowe lewostronne trzepotanie przedsionków (AFL, *atrial flutter*). Ostatecznie wykonano skuteczny zabieg ablacji



**Rycina 1.** Cechy zespołu preekscytacji w elektrokardiograficznym zapisie spoczynkowym, z dodatnią falą delta w odprowadzeniach I, AVL i V3–V6 wykonanym w dniu przyjęcia do szpitala



**Rycina 2.** Prawidłowy obraz tomografii komputerowej głowy u pacjentki po nagłym zatrzymaniu krążenia



**Rycina 3.** Umiarkowane zaniki korowe w płatach czołowych, bez innych nieprawidłowości w obrazie mózgowia w badaniu rezonansu magnetycznego głowy

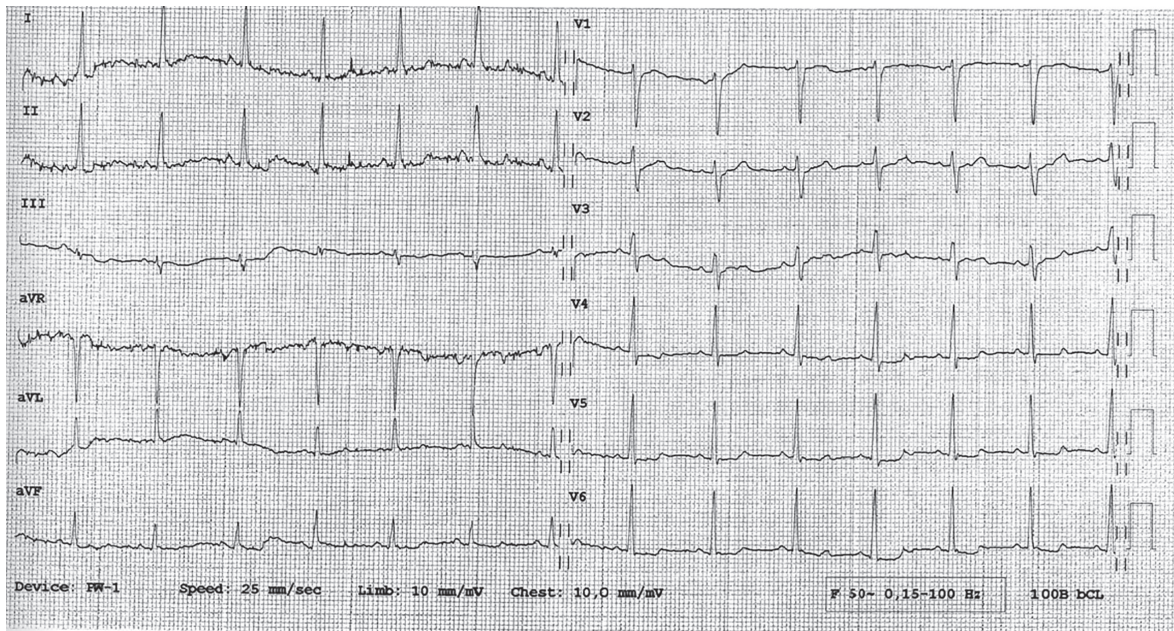
lewostronnej jawnej drogi dodatkowej. W kontrolnych zapisach EKG obserwowano ustąpienie fali delta (ryc. 4). W badaniu EKG metodą Holtera po zabiegu ablacji stwierdzono epizody tachykardii zatokowej (ryc. 5), bez istotnych zaburzeń rytmu serca wymagających dalszych interwencji.

Po 5 tygodniach hospitalizacji pacjentkę wypisano do domu w stanie optymalnym oraz skierowano na rehabilitację kardiologiczną i neurologiczną. Chora zakwalifikowano do grupy obserwacyjnej i objęto opieką poradni zaburzeń rytmu serca.

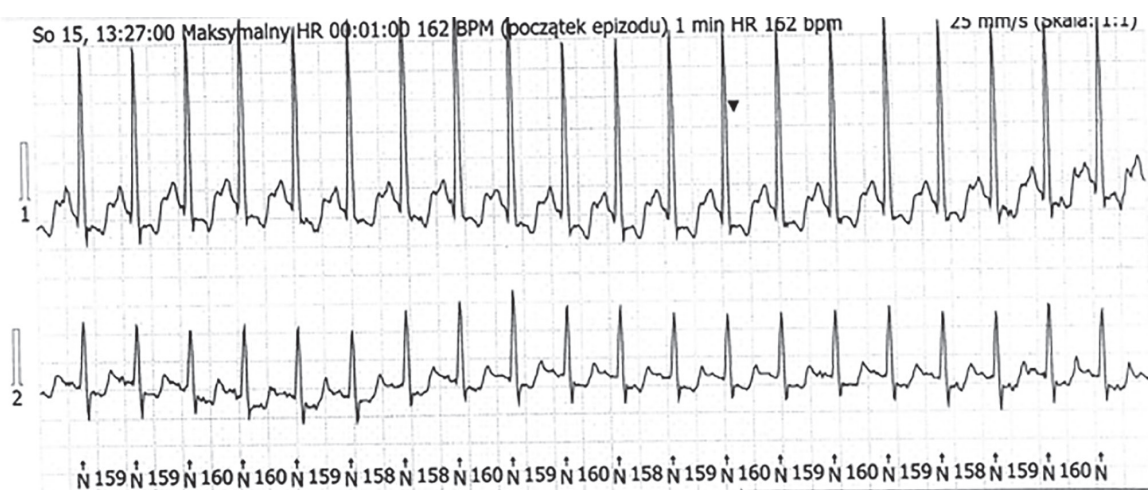
## OMÓWIENIE

Nagły zgon sercowy (SCD, sudden cardiac death) u osób z WPW występuje z częstością 0,05–0,2%, tym niemniej jest najgroźniejszym powikłaniem w tym zespole [4]. Najczęstszą formą arytmii, bo występującą u 80% pacjentów z WPW, jest AVRT. Następujące po nim AF stwierdza się u 20–30% pacjentów [4]. Nagłe zatrzymanie krążenia może wystąpić w przebiegu AF z szybką czynnością komór, które przechodzi w VF, a jego częstość występowania jest nieco większa niż w ogólnej populacji chorych, oceniana na 0,9–





**Rycina 4.** Prawidłowy zapis elektrokardiograficzny u pacjentki z zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a po zabiegu ablacji drogi dodatkowej



**Rycina 5.** Tachykardia zatokowa z zapisie elektrokardiograficznym metodą Holtera po zabiegu ablacji

-2,4/1000 osobolat [5]. Głównym czynnikiem ryzyka NZK jest obecność drogi dodatkowej z krótkim czasem refrakcji przewodzenia w kierunku do komór [4]. U pacjentów z WPW występowanie objawów sugerujących częstoskurcze AVRT jest wskazaniem klasy I do wykonania ablacji drogi dodatkowej [4, 5]. Niestety, opisana pacjentka, mimo odczuwanych przez 2 lata objawów arytmii, nie zgłosiła się do poradni kardiologicznej, aby wykonać diagnostykę przyczyn dolegliwości. Przeprowadzenie zarówno nieinwazyjnej, jak i inwazyjnej (klasa IIB zaleceń) diagnostyki w celu stratyfikacji ryzyka NZK powinno być wyko-

nywane nawet u bezobjawowych pacjentów z zapisami EKG wskazującymi na zespół preekscytacji [5]. Na wystąpienie AF lub AFL są narażone osoby z WPW i szybkim przewodzeniem aktywności elektrycznej przedsionków do komór drogą dodatkową.

W stanach nagłych, w przypadku wystąpienia zaburzeń hemodynamicznych, należy wykonać pilną kardiowersję elektryczną (klasa I zaleceń). U pacjentów z WPW i preekscytowanym AF należy unikać leków modulujących przewodzenie w węzle przedsionkowo-komorowym, takich jak adenozyne, werapamil, betaadrenolityki, digoksyna. Również

amiodaron nie jest bezpieczny w omawianej sytuacji klinicznej, ponieważ może nasilać przewodzenie drogą dodatkową [6, 7].

Jedynie u pacjentów bez objawów, u których w zapisie EKG stwierdzono cechy preekscytacji, można, po przeprowadzeniu wstępnej diagnostyki, zastosować strategię przeprowadzenia ablacji w sytuacji wysokiego ryzyka istotnej arytmii komorowej (np. epizody AF/AFL) lub obserwację kliniczną (klasa IIa zaleceń), jeśli taki jest wybór pacjenta wyczerpująco poinformowanego o istocie jego choroby i zagrożeniu. W decyzji o postępowaniu obserwacyjnym powinno się brać pod uwagę lokalizację drogi dodatkowej oraz fakt częstego występowania arytmii komorowych u pacjentów podlegających obserwacji klinicznej. Ablację drogi dodatkowej cechują wysokie prawdopodobieństwo powodzenia i niskie ryzyko związane z przeprowadzeniem zabiegu. W niewielkim odsetku przypadków pierwszy zabieg ablacji bywa nieskuteczny. Z jednej strony, wśród 470 pacjentów poddanych procedurze ablacji w ciągu 10 lat w jednym z ośrodków u 36 chorych (7,6%) obserwowano nawrót dodatkowej drogi przewodzenia, przy czym w połowie przypadków — we wczesnej fazie pozabiegowej (do 36 h). Z drugiej strony, u 4 pacjentów drogę dodatkową zidentyfikowano po ponad roku od ablacji [8]. Dlatego pacjenci po ablacji podłoża zespołu WPW powinni być objęci dalszą obserwacją.

W przypadku nawrotu kołatań serca należy za każdym razem wykonywać badanie EKG w celu uchwycenia ewentualnych zaburzeń rytmu serca oraz prowadzić dokładną analizę zapisu pod kątem występowania cech preekscytacji.

U prezentowanej pacjentki, w związku z wystąpieniem NZK, doszło do powikłań neurologicznych związanych z uszkodzeniem kory płatków czołowych, co będzie się wiązało z przedłużonym okresem rehabilitacji, zarówno fizycznej, jak i psychologicznej.

## PODSUMOWANIE

Zespół WPW może się wiązać z występowaniem zarówno łagodnych, jak i groźnych arytmii, w tym

AVRT degenerującego do AF/AFL i VF, powodującego SCD [7]. Na występowanie groźnych arytmii są szczególnie narażone osoby z WPW w 3. i 4. dekadzie życia [1]. Choć VF występuje rzadko, to jednak może być pierwszą istotną klinicznie manifestacją choroby u pacjentów dotąd nieświadomych zagrożenia, którego skutki mogą być długofalowe, a wystąpienie pełnego powrotu do zdrowia jest niepewne. Ablacja drogi dodatkowej daje możliwość całkowitego wyleczenia i pełnego powrotu do normalnej aktywności. Odpowiednio wczesne rozpoznanie zespołu WPW i wdrożenie leczenia zabiegowego pozwala uniknąć groźnych powikłań. Dlatego jest niezwykle ważne, aby w diagnostyce różnicowej kołatań serca, szczególnie u osób młodych, uwzględnić zespół WPW.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Stec S. Inne arytmie nadkomorowe. In: Ponikowski P, Hoffman P, Witkowski A, Lipiec P. ed. Kardiologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Via Medica, Gdańsk 2019: 267–269.
2. Baranowski A, Bieganowska K, Kozłowski D, et al. Zalecenia dotyczące stosowania rozpoznań elektrokardiograficznych. *Kardiol Pol.* 2010; 68(4): 1–55.
3. Trusz-Gluza M, Wnuk-Wojnar AM, Filipecki A, Wita K. Zaburzenia rytmu serca i przewodzenia. In: Szczekliki A, Tendera M. ed. Kardiologia. Tom I. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009: 413–418.
4. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. [2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death] [Article in Polish]. *Kardiol Pol.* 2015; 73(10): 795–900, doi: 10.5603/kp.2015.0190, indexed in Pubmed: 28553840.
5. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022; 43(40): 3997–4126, doi: 10.1093/eurheartj/ehac262, indexed in Pubmed: 36017572.
6. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Wytyczne ESC 2020 dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków opracowane we współpracy z European Association of Cardiothoracic Surgery (EACTS). *Zeszyty Edukacyjne. Kardiol Pol.* 2021; 79(Supp. II): 8–144.
7. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z częstoskurczem nadkomorowym. *Zeszyty Edukacyjne. Kardiol Pol.* 2019; 77(Supp. II): 8–81.
8. Fujino T, De Ruvo E, Grieco D, et al. Clinical characteristics of challenging catheter ablation procedures in patients with WPW syndrome: A 10 year single-center experience. *J Cardiol.* 2020; 76(4): 420–426, doi: 10.1016/j.jjcc.2020.05.003, indexed in Pubmed: 32532584.

# EKG w stymulacji komory, tym razem w stymulacji VDD

## ECG in ventricular pacing, this time in VDD pacing

**Rafał Baranowski**

Klinika Zaburzeń Rytmu Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie

Stymulacja w trybie VDD nie jest obecnie często stosowana. Tego typu urządzenia częściej wykorzystywano przed około 20 laty. Były traktowane jako tak zwana oszczędna wersja stymulacji DDD, ponieważ wymagały tylko jednej elektrody. Ta elektroda zapewniała czuwanie w przedsionku oraz czuwanie i stymulację w komorze. Łatwo się domyślić, że ten sposób stymulacji jest przeznaczony dla pacjentów z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Nie jest wskazany dla chorych z zaburzeniami automatyzmu, ponieważ nie ma możliwości stymulacji przedsionka. Ta forma stymulacji nie jest jednak całkowicie zapomniana; niedawno jeden z producentów powrócił do niej i można spotkać zapisy elektrokardiograficzne (EKG) wykonane w tym trybie. Aby przypomnieć „filozofię” pracy stymulatora VDD, popatrzmy na pierwszy zapis (ryc. 1).

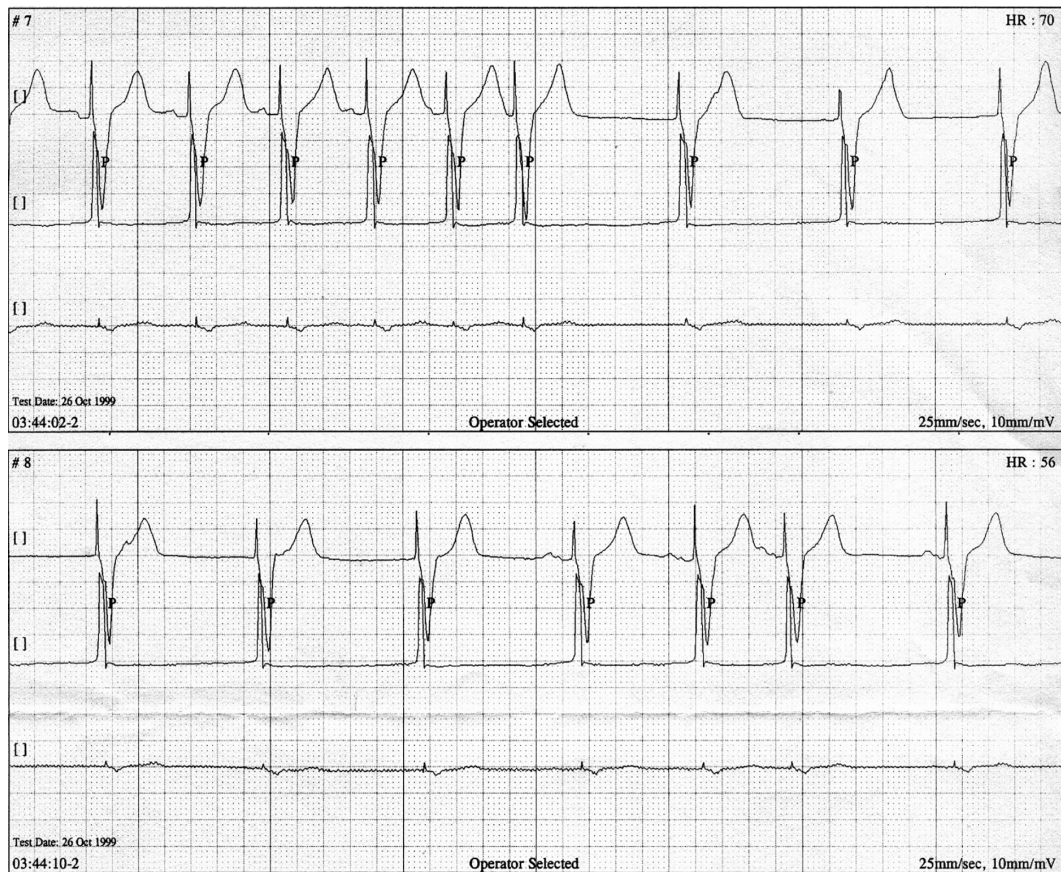
Nie widać wprawdzie całej skali zachowań stymulatora, ale można zauważyć okresy stymulacji komory po własnych załamkach P (początek górnego zapisu i koniec dolnego). Jest to stymulacja przedsionka sterowana przedsionkiem (zwana też trybem VAT). Stymulator wyczuwa wszystkie załamki P — zarówno rytmu prowadzącego, jak i przedwczesne załamki P pobudzeń przedsionkowych (piąta i szósta ewolucja na górnym pasku i szósta na dolnym pasku). Trzy

ostatnie ewolucje na górnym pasku i trzy pierwsze na dolnym to stymulacja komory, ale nie widać załamków P przed zespołami QRS. W tych fragmentach stymulator pracuje jak stymulator VVI, utrzymując podstawową, zaprogramowaną częstość 50/min. W podsumowaniu można opisać okresowo rytm najprawdopodobniej zatokowy 65–90/min przewodzony przez stymulator (stymulacja w trybie VAT) i przedwczesne pobudzenia przedsionkowe przewodzone przez stymulator. W okresach zahamowania zatokowego zespołów QRS rytm wynosi 50/min. Można dostrzec prawidłowe sterowanie w przedsionku. O sterowaniu w komorze się nie wypowiadamy — nie ma w zapisie ewolucji własnych i nie można go ocenić. Popatrzmy teraz na drugi zapis, nieco trudniejszy (ryc. 2).

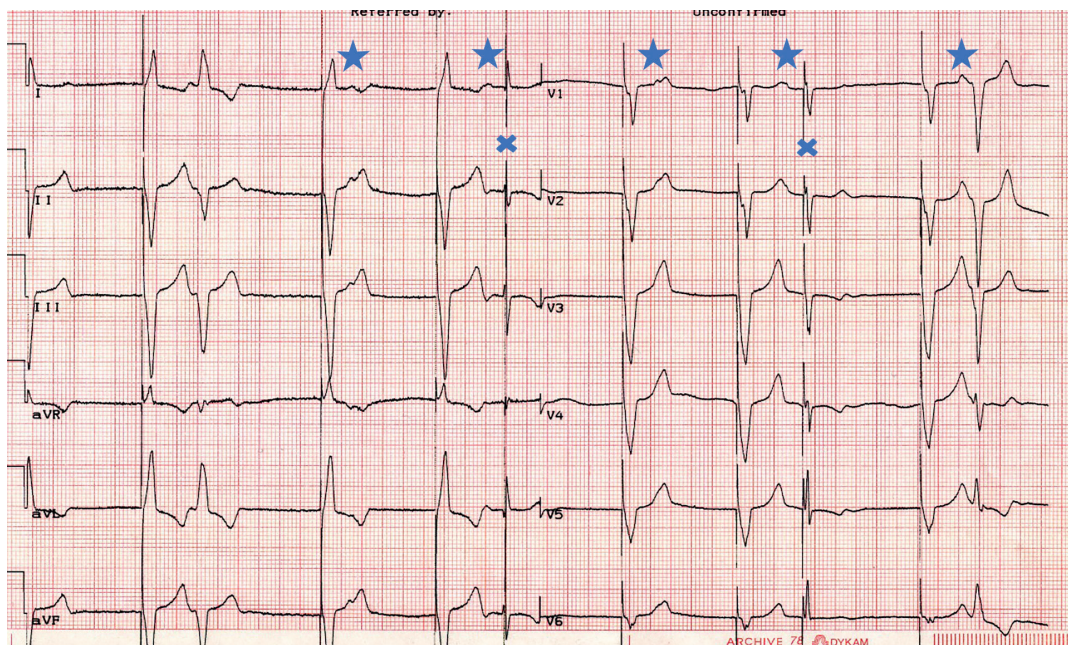
Ewolucje wystymulowane zauważymy bardzo łatwo — jest to stymulacja w układzie unipolarnym. Spróbujmy najpierw poszukać załamków P. Są zaznaczone gwiazdkami w odprowadzeniach I i V1 na rycinie 2. Można się zastanawiać, czy nie ma załamka P między pierwszą a drugą ewolucją w odprowadzeniach kończynowych. Na pewno jest ich pięć i brak załamków P w początkowym odcinku EKG nie powinien nas naprowadzać na podejrzenie migotania przedsionków. W odprowadzeniach kończynowych stymulator początkowo zachowuje się jak stymulator VVI 55/min. Stymuluje komorę skutecznie, gdy nie ma „własnych” zespołów QRS, a gdy zareje-

#### 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.** Stymulacja w trybie VDD — minimalna częstość stymulacji 50/min, maksymalna 110/min, opóźnienie przedsionkowo-komorowe 180 ms. Widoczne okresowo załamki P rytmu najprawdopodobniej zatokowego. Przedwczesne pobudzenia przedsionkowe.



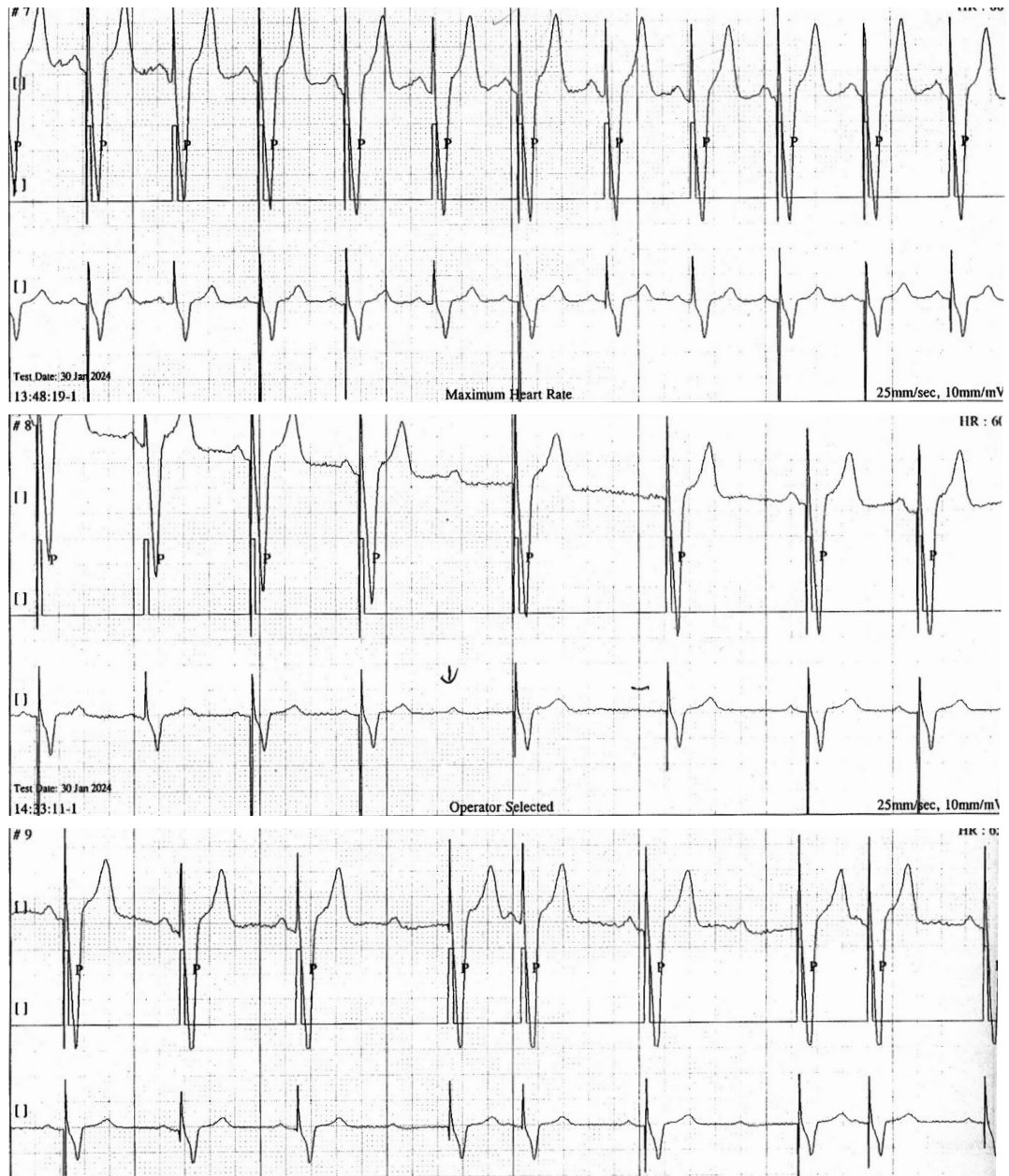
**Rycina 2.** Stymulator VDD 50–110/min, AV 180 ms (opis w tekście)

struje „własny” QRS, to wtedy resetuje swój „licznik”. Krzyżykiem w odprowadzeniu I jest zaznaczony zespół QRS o innej morfologii, ale z widocznym impulsem stymulacji. Ta stymulacja komory pojawia się po załamku P, czyli typowo jak w stymulacji VDD. Jest to ewolucja najprawdopodobniej „pseudosumowna” — „wąska”, o morfologii jakiej moglibyśmy się spodziewać w tych odprowadzeniach. Trzeba się teraz cofnąć do ewolucji, po której również widać załamek P (gwiazdka), ale nie ma po nim stymulacji komory. Dlaczego? Najprawdopodobniej załamek P znajduje się w okresie tak zwanej refrakcji detekcji załamka P po stymulacji komory (tzw. PVARP, *post ventricular atrial refractory period*) i nie wyzwolił w związku z tym stymulacji komory. *Notabene* można by długo dyskutować nad pochodzeniem tego załamka. Zatokowy? Przedwczesny? Wsteczny? Nałożenie go na załamek T utrudnia ocenę. Kolejny załamek P pojawia się później i powoduje uruchomienie stymulacji komory. Jakie jest pochodzenie tego załamka? Możemy ocenić jego morfologię; jest dodatni w odprowadzeniach I, aVR, aVL oraz ujemny w odprowadzeniach II, III, aVF. Nie jest więc załamkiem zatokowym, a najprawdopodobniej pochodzenia ektopowego — przedwczesne pobudzenie przedsionkowe. W odprowadzeniach przedsercowych pierwsza ewolucja to stymulacja komory, po niej natomiast widać załamek P bez następującej po nim stymulacji komory. Powtarza się sytuacja opisywana w odprowadzeniach kończynowych — prawdopodobnie załamek jest w okresie PVARP i nie uruchomił stymulacji komory. Po następnym wystymulowanym zespole QRS załamek P pojawia się nieco później i stymulacja komory w trybie VAT została uruchomiona, czego efektem jest zsumowana ewolucja QRS (należy zwrócić uwagę na różnicę układu — impuls stymulacji—początek zespołu QRS w tej ewolucji i w ostatniej w odprowadzeniach kończynowych). Kolejna ewolucja to stymulacja komory. W załamku T tej ewolucji widać załamek P (gwiazdka), a po nim poszerzony zespół QRS. Patrząc na wcześniejsze relacje czasowe z pseudosumowanym i zsumowanym QRS, należy przypuszczać, że jest to przedwczesne pobudzenie komorowe, a nie pobudzenie własne — odstęp „PQ” jest znacznie krótsze niż w tych dwóch poprzednich ewolucjach. Pobudzeniem komorowym jest też drugi zespół QRS w odprowadzeniach kończynowych. Reasumując, mamy pobudzenia przedsionkowe (nie można zastosować rozpoznania rytmu czy pobudzeń zatokowych), przewodzone do komór, na które nakłada się stymulacja komory sterowana przedsionkiem, mamy stymulację

komory i mamy przedwczesne pobudzenia komorowe. Stymulator pracuje prawidłowo; gdy „wyczuje” załamek P (który nie jest w okresie PVARP), to stymuluje komorę w trybie VAT, a gdy nie ma załamka P, stymuluje w trybie VVI. Czuwanie w przedsionku jest prawidłowe. Czuwanie w komorze również — stymulator „wyczuwa” przedwczesne pobudzenia komorowe. Stymulacja komory pozostaje skuteczna.

Popatrzmy na zapisy, w których będą rejestrowane problemy w stymulacji VDD. Na rycinie 3 widać problem, który występuje najczęściej. Jest nim niedoczulność w przedsionku, czyli brak wyczuwania własnych załamek P, co skutkuje brakiem stymulacji w trybie VAT. Popatrzmy na kolejne trzy fragmenty rejestracji metodą Holtera. Środkowy kanał to znaczniki pracy rozrusznika. Na górnym pasku mamy rytm zatokowy i stymulację w trybie VAT. Na środkowym i dolnym pasku widzimy załamki P (w sumie 3), po których nie ma stymulacji komory w trybie VAT ani własnej ewolucji QRS. Nieco później następuje stymulacja komory, ale już w trybie VVI. Widoczne są zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, które były zapewne przyczyną wszczęcia rozrusznika.

Zapis z ryciny 4 jest bardziej problematyczny. Widać zaburzenia sterowania w przedsionku — niedoczulność i brak stymulacji VAT po dwóch załamek P. Dodatkowo występują zaburzenia czuwania w komorze — to z kolei nadczulność. Podstawowa częstość stymulacji wynosi 50, a to oznacza, że nie powinny występować przerwy w zespołach QRS dłuższe niż 1200 ms. Popatrzmy po kolei na ewolucje. Pierwsza to stymulacja VAT do załamka P, potem widzimy załamek P bez stymulacji komory i bez przewidzianego zespołu QRS. Przerwa między zespołami QRS wynosi 1700 ms. To oznacza, że są podstawy do rozpoznania nadczulności w komorze — stymulator „wyczuł” fałszywe sygnały jako zespół QRS, po raz ostatni 1200 ms przed wystymulowanym zespołem QRS. Następnie mamy kolejny „niewyczuły” załamek P. A może został zarejestrowany przez stymulator, tylko że urządzenie odebrało fałszywy sygnał elektrodą komorową i nie uruchomiło stymulacji komory? Taką możliwość również należy wziąć pod uwagę. Widać pauzę przekraczającą 2 sekund, która jest wynikiem zaburzeń sterowania w komorze — to brak stymulacji komory 1200 ms po zespole QRS. Widzimy też ewolucję niewystymulowaną po załamku P. Nie można wykluczyć, że to przewidziona ewolucja własna albo zastępcza, która pojawiła się po załamku P, ale nie ma z nim związku.



Rycina 3. Stymulacja VDD 50–130/min, AV 180 ms



Rycina 4. Stymulacja VDD 50–110/min, AV 200 ms

# Od alkoholu do migotania przedsionków — dużo hałasu o...?

From alcohol to atrial fibrillation: much ado about...?

Stanisław Surma<sup>1, 2</sup> , Michał O. Zembala<sup>3, 4</sup> , Krzysztof J. Filipiak<sup>5</sup> 

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

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

<sup>3</sup>Akademia Śląska w Katowicach

<sup>4</sup>Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

<sup>5</sup>Instytut Nauk Klinicznych Uczelni Medycznej im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

## STRESZCZENIE

Migotanie przedsionków (AF) stanowi najczęściej występujące zaburzenie rytmu serca na świecie. Prognozy wskazują na istotne zwiększenie częstości występowania AF w najbliższych latach. Tak duże rozpowszechnienie tej arytmii wiąże się z powszechnością czynników ryzyka jej wystąpienia, takich jak nadciśnienie tętnicze, zwiększona masa ciała, obturacyjny bezdech senny, a także lepszymi i coraz bardziej powszechnymi metodami jej detekcji. W ostatnich latach stwierdzono, że umiarkowane spożywanie alkoholu może charakteryzować się działaniem kardioprotekcyjnym. Powstaje pytanie, czy odnosi się to także do ryzyka wystąpienia AF... Jest to o tyle ważne zagadnienie, że spożycie alkoholu w Polsce i polski model picia alkoholu mogą istotnie zwiększać ryzyko tej arytmii. Wyniki najnowszych badań podważają dopuszczaną przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne dawkę alkoholu wynoszącą 100 g/tydzień. Wyniki wielu badań wskazują, że taka dawka alkoholu jest związana z istotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia AF. Poza dawką ważny jest także rodzaj spożywanego

go alkoholu. W celu skuteczniejszej prewencji AF należy maksymalnie ograniczać spożywanie alkoholu, a popularne wśród chorych przekonanie, że „piwo to nie alkohol”, trzeba dementować i namawiać do zmiany stylu życia.

*Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (3), 131–143*

**Słowa kluczowe:** alkohol, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu serca

## ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in the world. Forecasts indicate a significant increase in the incidence of AF in the coming years. Such a high prevalence of this arrhythmia is related to the prevalence of risk factors for its occurrence, such as arterial hypertension, increased body weight, obstructive sleep apnea, as well as better and more and more common methods of its detection. In recent years, it has been found that moderate alcohol consumption may have a cardioprotective effect. The question arises whether this also applies to the risk of AF... This is an important issue because alcohol consumption in Poland, and the Polish model of alcohol consumption, may significantly increase the risk of arrhythmias. Recent studies have challenged the European Society of Cardiology's 100 g/week alcohol limit. A number of studies indicate that this amount of alcohol is associated

### Adres do korespondencji:

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

with a significant increase in the risk of developing AF. In addition to the dose, the type of alcohol consumed is also important. In order to prevent AF more effectively, alcohol consumption should be limited as much as possible, and the popular belief among patients that “beer is not alcohol” should be denied and encouraged to change their lifestyle.

*Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (3), 131–143*

**Key words:** alcohol, atrial fibrillation, heart arrhythmia

## MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW

### — AKTUALNE DANE EPIDEMIOLOGICZNE

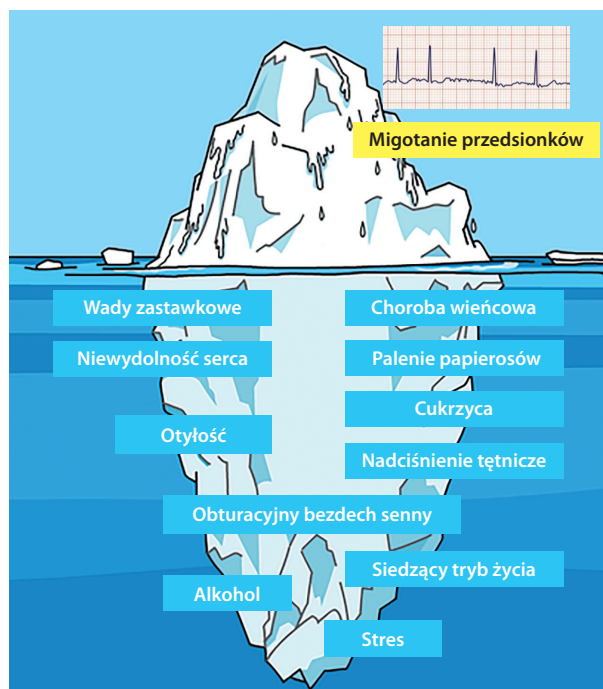
Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) jest najczęściej występującym nadkomorowym zaburzeniem rytmu serca u ludzi [1]. Jak wskazują Lippi i wsp. [2], rozpowszechnienie występowania AF na świecie wynosi ponad 37 mln przypadków, co oznacza zwiększenie o 33% częstości występowania tej arytmii w ostatnich 20 latach. Szacuje się, że w 2050 roku częstość AF może wzrosnąć o ponad 60% [2]. W Polsce AF występuje u ponad 19% osób w wieku 65 lat i starszych [3]. Należy wspomnieć, że tak duże rozpowszechnienie AF jest istotnym problemem ekonomicznym, związanym przede wszystkim z częstymi hospitalizacjami, absencją zawodową czy też leczeniem powikłań choroby, w tym przede wszystkim udaru mózgu [4].

Znaczne rozpowszechnienie AF wynika z wszechobecności niemal czynników ryzyka tej choroby (ryc. 1) [5].

Mechanizm patofizjologiczny prowadzący od ekspozycji na czynniki ryzyka do rozwoju AF jest złożony. Mechanizm ten obejmuje wzajemne zależności między czasem, czynnikami ryzyka AF, przebudową przedsionków, wykryciem czynników ryzyka przebudowy przedsionków i progresją rytmu zatokowego poprzez napadowe, przetrwałe i utrwalone AF (ryc. 2) [6, 7].

Czynniki ryzyka AF wywołują wiele mechanizmów patofizjologicznych prowadzących do elektrycznej i strukturalnej przebudowy miokardium, a to bezpośrednio jest przyczyną wystąpienia AF [8, 9].

Chorzy z AF charakteryzują się istotnie gorszym rokowaniem. Stwierdzono, że arytmia ta zwiększa: o 14% ryzyko ciężkiego przebiegu choroby koronawirusowej



**Rycina 1.** Czynniki ryzyka wystąpienia migotania przedsionków (opracowano na podstawie [5])

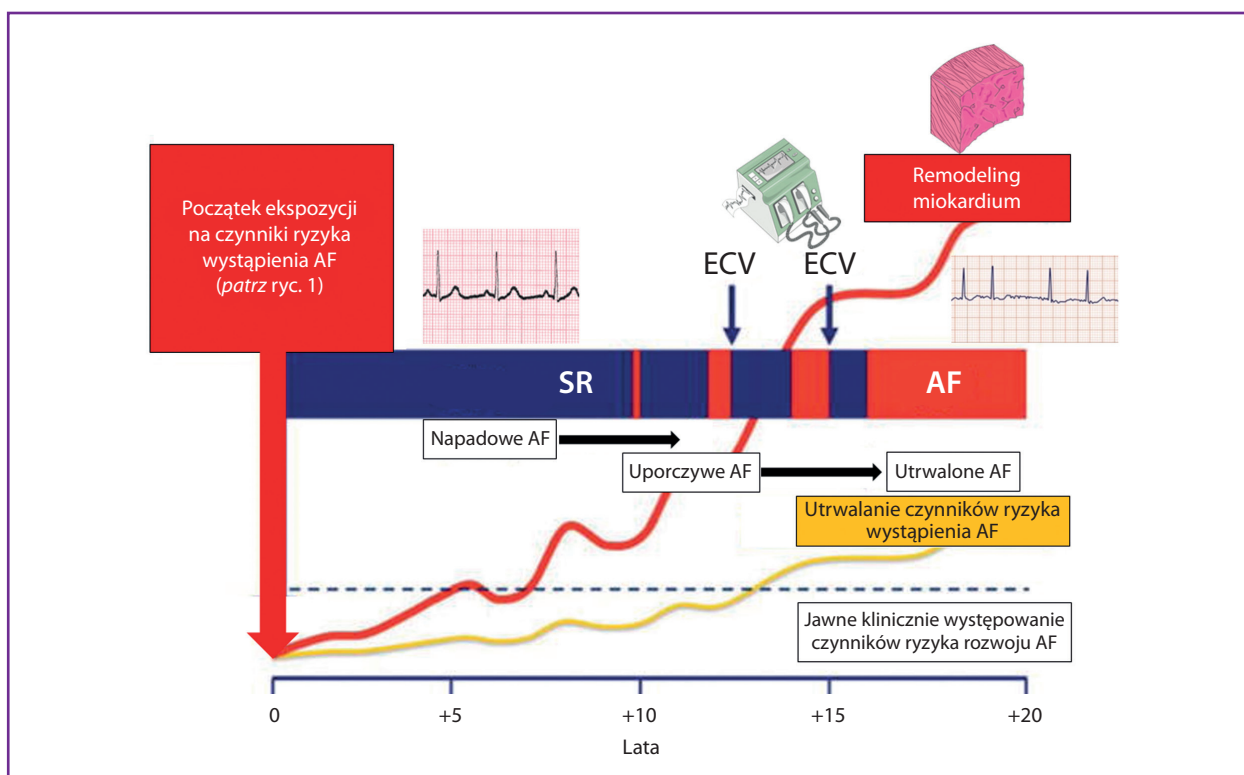
2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*), o 31% ryzyko choroby naczyń obwodowych, o 46% ryzyko śmierci z dowolnej przyczyny, o 61% ryzyko choroby niedokrwiennej serca, o 64% ryzyko przewlekłej choroby nerek, o 88% ryzyko nagłej śmierci sercowej, o 96% ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, o 49% ryzyko udaru niedokrwinnego, a ponadto 2-krotnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, 3-krotnie ryzyko śmierci chorych z COVID-19 i 4-krotnie ryzyko niewydolności serca [10–13].

Fundamentem leczenia AF i jego następstw jest zapobieganie epizodom arytmii, zarówno metodami farmakologicznymi, jak i nefarmakologicznymi. Z klinicznego punktu widzenia istotnym zagadnieniem jest wpływ diety na ryzyko wystąpienia AF [14]. Ze względu na rozpowszechnienie problemu i niespójne dane warto podsumować aktualną wiedzę na temat wpływu spożywania alkoholu — w różnych ilościach i różnego rodzaju — na ryzyko wystąpienia AF.

### SPOŻYCIE ALKOHOLU W POLSCE I NA ŚWIECIE

Dane epidemiologiczne dotyczące spożywania alkoholu w Polsce nie są optymistyczne i budzą duże obawy. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*) z 2020 roku, obejmujących 191 krajów i regionów, największe spożycie alkoholu





**Rycina 2.** Zależna od czasu przebudowa przedsionków i rozwój migotania przedsionków (AF, atrial fibrillation) (zmodyfikowano na podstawie [6, 7]); ECV (electrical cardioversion) — kardiowersja elektryczna; SR (sinus rhythm) — rytm zatokowy

odnotowano w takich krajach, jak Mołdawia (1. miejsce; 17,3 l czystego alkoholu na mieszkańca/rok), Białoruś (2. miejsce; 17,1 l czystego alkoholu na mieszkańca/rok) oraz Litwa (3. miejsce; 16,2 l czystego alkoholu na mieszkańca/rok). W tym zestawieniu Polska zajęła 21. miejsce (11,2 l czystego alkoholu na mieszkańca/rok). Dane te mogą być jednak zaniżone (ryc. 3 — 11,2 l vs. 11,7 l czystego alkoholu na mieszkańca/rok) [15].

W badaniu Zatońskiej i wsp. [16] obejmującym 2021 dorosłych Polaków stwierdzono, że 67,3% z nich aktualnie spożywało alkohol, 10,3% spożywało go w przeszłości, a 22,4% było abstynentami. Najczęściej spożywanymi rodzajami alkoholu były piwo i wino (54,6%) oraz napoje wysokoprocentowe (21%) [16]. Należy podkreślić, że co roku Polacy kupują 1,1 mld (3,3 mln dziennie) „małpek” wódki, przy czym 600 tys. w godzinach od 6:00 do 12:00 [15]. Polacy co roku piją więcej butelek piwa niż wody [15].

Światowe trendy w spożyciu alkoholu także są niepokojące. W badaniu Manthey i wsp. [17] wykazano, że spożycie alkoholu na świecie stale się zwiększa: 1990 rok — 5,9 l/osobę, 2017 rok — 6,5 l/osobę, 2030 rok — estymowane 7,6 l/osobę (w przeliczeniu na czysty etanol) [17].

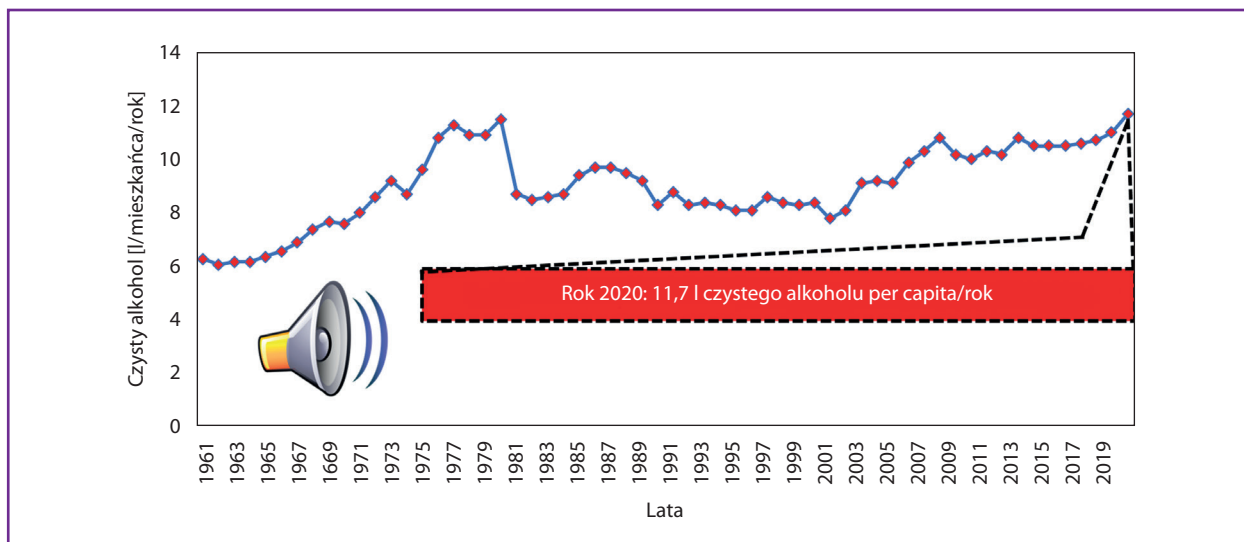
Nie można także zapomnieć, że trwająca pandemia COVID-19 istotnie wpłynęła na nawyki żywieniowe, w tym wzorce spożywania alkoholu [15, 18].

Podsumowując, zarówno dane krajowe, jak i światowe wskazują, że bardzo duży odsetek polskiego społeczeństwa regularnie spożywa alkohol, a model picia alkoholu w Polsce nie odbiega od modelu znanego w Europie Wschodniej czy byłych republikach radzieckich.

#### DEFINICJA JEDNOSTKI ALKOHOLU

W nomenklaturze naukowej podstawowym sposobem określania ilości spożywanego alkoholu jest standardowa jednostka alkoholu (SJA; drink), czyli taka ilość napoju alkoholowego (dowolnego rodzaju), która zawiera 12,5 ml lub 10 g czystego etanolu. Dla przykładu: małe piwo (330 ml; 4,5%) stanowi 1,19 SJA; duże piwo (500 ml; 4,5%) stanowi 1,8 SJA; kieliszek wina (175 ml; 12%) stanowi 1,68 SJA; kieliszek wódki (50 ml; 40%) stanowi 1,6 SJA.

Należy pamiętać, że można się spotkać z inną definicją jednostki alkoholu. Na przykład w Wielkiej Brytanii jest to taka ilość napoju alkoholowego, który zawiera 10 ml lub 8 g czystego etanolu. Można się także natknąć



**Rycina 3.** Struktura spożycia czystego alkoholu w przeliczeniu na mieszkańca/rok w Polsce w latach 1961–2020 (opracowano na podstawie [15])

na definicję, zgodnie z którą jednostka alkoholu to 12 g czystego etanolu.

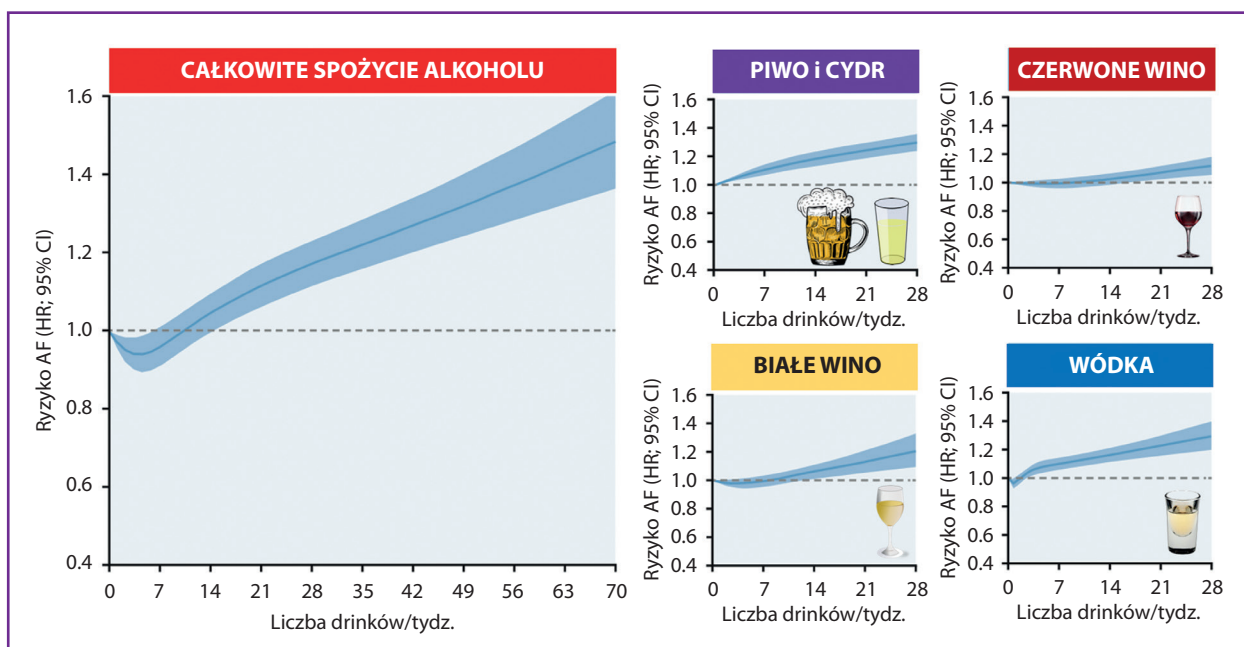
## ALKOHOL A AF

### Czy dawka ma znaczenie?

Już w XVI wieku Paracelsus sformułował definicję trucizny: „Wszystko jest trucizną i nic nie jest trucizną. Tylko dawka czyni, że dana substancja nie jest trucizną” (łac. *Dosis facit venenum*). Z klinicznego punktu widzenia fundamentalne pytanie brzmi, czy to stwierdzenie można ekstrapolować na spożywanie alkoholu i ryzyko wystąpienia AF. Wydaje się, że jest to zależność bardziej złożona.

W metaanalizie 6 badań przeprowadzonej przez Samokhvalov i wsp. [19] stwierdzono, że ryzyko wystąpienia AF ulegało niewielkiemu, lecz istotnemu, zwiększeniu już po spożyciu 12 g alkoholu/dobę. W metaanalizie 14 badań (138 378 osób) przeprowadzonej przez Kodama i wsp. [20] wykazano, że większe spożycie alkoholu (*vs.* mniejsze) było związane z istotnym zwiększeniem ryzyka AF (ryzyko względne [RR, *relative risk*] = 1,51; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 1,31–1,74). W randomizowanym badaniu klinicznym LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension*), autorstwa Ariansen i wsp. [21], obejmującym 9193 chorych z cechami przerostu lewej komory w zapisie elektrokardiograficznym (EKG) oraz nadciśnieniem tętniczym, analizowano wpływ spożywania alkoholu na ryzyko wystąpienia AF. Stwierdzono, że spożywanie ponad 10 j. alkoholu/tydzień zwiększało to ryzyko o 60%

(współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 1,60; 95% CI: 1,02–2,51) [21]. W metaanalizie 9 badań (249 496 osób) przeprowadzonej przez Gallagher i wsp. [22] zaobserwowano, że spożywanie alkoholu w ilościach dużych do umiarkowanych wiązało się istotnie ze zwiększeniem ryzyka AF (odpowiednio o 34% i 11%). Małe spożycie alkoholu nie było związane z ryzykiem AF [22]. W prospektywnym badaniu Larsson i wsp. [23], obejmującym 79 019 osób obserwowanych przez 11 lat, wykazano, że spożycie 1–6 j. alkoholu/tydzień nie było związane z ryzykiem wystąpienia AF (RR = 1,06; 95% CI: 0,98–1,15). Spożywanie 7–14, 15–21 i ponad 21 j. alkoholu/tydzień istotnie zwiększało ryzyko AF odpowiednio o 12%, 18% i 43% [23]. W metaanalizie 7 badań prospektywnych (205 073 osoby), przeprowadzonej przez Larsson i wsp. [23], stwierdzono, że każde zwiększenie spożycia alkoholu o jednego drinka/dobę było istotnie związane ze zwiększeniem o 8% ryzyka AF (RR = 1,08; 95% CI: 1,06–1,10). W badaniu Cha i wsp. [24], obejmującym 19 634 osób obserwowanych przez  $7,0 \pm 2,8$  roku, wykazano, że ryzyko AF było istotnie wyższe u osób pijących alkohol niż u niepijących go (HR = 2,21; 95% CI: 1,55–3,14) oraz wyższe u osób pijących go więcej w porównaniu z pijącymi mniej (HR = 3,15; 95% CI: 1,98–4,99) [24]. W badaniu kohortowym Csengeri i wsp. [25], obejmującym 107 845 osób pochodzących z Europy, w trakcie trwającej 13,9 roku obserwacji analizowano wpływ ilości spożywanego alkoholu na ryzyko AF. Stwierdzono zwiększanie tego ryzyka zależne od dawki spożywanego dziennie alkoholu. Regularne



**Rycina 4.** Wpływ spożywania alkoholu i różnych rodzajów napojów alkoholowych na ryzyko wystąpienia migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) (zmodyfikowano na podstawie [31]); HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

spożywanie jednego drinka/dobę wiązało się ze zwiększeniem o 16% ryzyka wystąpienia AF (HR = 1,16; 95% CI: 1,11–1,22). Warto zwrócić uwagę na fakt, że granicę statystycznie istotnie zwiększonego ryzyka AF stwierdzono w przypadku regularnego spożywania alkoholu w ilości 2 g/dobę [25]. W metaanalizie 13 badań (1 026 6315 osób), przeprowadzonej przez Yang i wsp. [26], dowiedziono, że regularne umiarkowane (ok. 2 j. alkoholu/d.) spożycie alkoholu zwiększało ryzyko AF (HR = 1,14; 95% CI: 1,07–1,21), natomiast małe (ok. 1 j. alkoholu/d.) nie wpływało na to ryzyko [26]. W metaanalizie 13 badań (668 905 osób), przeprowadzonej przez Zhang i wsp. [27], stwierdzono, że duże spożycie alkoholu zwiększało ryzyko AF o 30% (HR = 1,30; 95% CI: 1,20–1,41), umiarkowane — o 12% (HR = 1,12; 95% CI: 1,06–1,18), natomiast małe nie wpływało na to ryzyko (HR = 1,00; 95% CI: 0,96–1,05) [27]. W badaniu kohortowym Han i wsp. [28], obejmującym 1 537 836 dorosłych w wieku od 20 do 39 lat, stwierdzono, że regularne spożywanie alkoholu w ilościach umiarkowanych (105–210 g/tydz.) do dużych ( $\geq 210$  g/tydz.) istotnie zwiększa ryzyko AF odpowiednio o 25% i 47% (HR = 1,25; 95% CI: 1,12–1,40 oraz HR = 1,47; 95% CI: 1,18–1,83). W metaanalizie 16 badań (13 044 007 osób), przeprowadzonej przez Giannopoulos i wsp. [29], wykazano nieco inną zależność między spożyciem alkoholu a ryzykiem AF. Dostrzeżono zależność w postaci krzywej „J”, bowiem duże spożycie alkoholu (> 168 g/

/tydz.) wiązało się istotnie ze zwiększeniem ryzyka AF, natomiast spożywanie umiarkowane (< 168 g/tydz.) charakteryzowało się efektem protekcyjnym [29]. Do wyników tej metaanalizy należy jednak podchodzić z dużą ostrożnością, ponieważ wyniki te są sprzeczne z licznymi przedstawionymi powyżej dowodami oraz z wynikami metaanalizy 13 badań prospektywnych, obejmujących ponad 10 mln osób, przeprowadzonej przez Jiang i wsp. [30]. W metaanalizie tej stwierdzono, że każde zwiększenie spożycia alkoholu o jednego drinka/dobę jest istotnie związane ze zwiększeniem ryzyka AF (RR = 1,06; 95% CI: 1,03–1,08) [30]. Z metodologicznego punktu widzenia najbardziej przekonujące wyniki pochodzą z prospektywnego badania Tu i wsp., obejmującego 403 281 osób z UK *Biobank*. W tym badaniu liczebność grup kobiet i mężczyzn była porównywalna, a okres obserwacji wynosił 11,4 roku. Wykazano zależność w kształcie krzywej „J” między ilością spożywanego alkoholu a ryzykiem wystąpienia AF. Najniższe ryzyko AF zaobserwowano w przypadku spożywania mniej niż 7 drinków/tydzień (56 g alkoholu/tydz.). Powyżej tej ilości ryzyko AF zaczynało ulegać zwiększeniu (ryc. 4) [31].

Podsumowując, większość badań dostarcza dowodów na silny związek między spożywaniem alkoholu a ryzykiem wystąpienia AF. Nie można w sposób arbitralny stwierdzić, że spożywanie alkoholu w ilościach małych lub umiarkowanych nie wpływa na ryzyko AF. Wyniki

badan wskazuja, ze nawet male ilosci regularnie spozywanego alkoholu zwiekszaja to ryzyko.

### Czy rodzaj alkoholu ma znaczenie?

W prospektywnym badaniu Larsson i wsp. [24] stwierdzono, ze w przypadku likieru ryzyko AF ulegalo zwiekszeniu w przypadku picia 7–14 i ponad 14 j. alkoholu/tydzien. W przypadku wina spozycie wiecej niz 14 j. alkoholu/tydzien wiadzalo sie ze zwiekszeniem ryzyka AF, natomiast w przypadku piwa bylo to 7–14 j. alkoholu/tydzien [23]. Brak istotnych roznic we wplywie wodki i piwa na ryzyko AF stwierdzono w prospektywnym badaniu Csengeri i wsp. [25]. Ryzyko AF zwiazane ze spozywaniem wina bylo najslabiej wyrazone lub nieznamienne. Podobnie, w metaanalizie autorstwa Yang i wsp. [26], analizujac takie same rodzaje alkoholu, **nie stwierdzono istotnych roznic** w ich wplywie na ryzyko AF [26]. Istotne znaczenie rodzaju alkoholu w kontekście ryzyka AF wykazano w prospektywnym badaniu Tu i wsp. [31]. W analizach konkretnych napojow alkoholowych wykazano szkodliwe powiazania miedzy jakimkolwiek spozyciem piwa/cydru a ryzykiem AF. W odniesieniu do spozywania czerwonego i bialego wina oraz napojow spirytusowych, odpowiednio do 10, 8 i 3 drinkow/tydzien, nie zaobserwowano szkodliwego dzialania (ryc. 4) [31].

### Czy plec ma znaczenie?

#### Brak wplywu

W metaanalizie Kodama i wsp. [20] stwierdzono, ze duze spozycie alkoholu zwiekszalo ryzyko AF — zarowno u kobiet, jak i męzczyzn (odpowiednio 37% i 32%) [20]. Podobne obserwacje poczyniono w metaanalizie Samokhvalov i wsp. [19] ( $\geq 12$  g alkoholu/d. — zwiekszenie ryzyka AF zarowno u kobiet, jak i męzczyzn). W prospektywnym badaniu Tu i wsp [31] obejmujacym rownomierną liczbe kobiet i męzczyzn (52,4% vs. 47,6%) nie wykazano istotnych roznic w ryzyku AF zwiazanym ze spozywaniem alkoholu.

#### Stwierdzony wplyw

W metaanalizie Gallagher i wsp. [22] stwierdzono, ze umiarkowane spozywanie alkoholu istotnie zwiekszalo ryzyko AF wzród męzczyzn (HR = 1,26; 95% CI: 1,04–1,54), ale nie u kobiet (HR = 1,03; 95% CI: 0,85–1,24). W badaniu Cha i wsp. [24] męzczyzni takze byli bardziej predysponowani do wyzszego ryzyka AF zwiazanego ze spozywaniem alkoholu niz kobiety. Wiecez podatnosc

męzczyzn na rozwój AF w zwiazku ze spozywaniem alkoholu stwierdzono takze w metaanalizie Yang i wsp. [26]. Co prawda male spozycie alkoholu nie wplywalo na ryzyko AF, ale juz umiarkowane zwiekszalo je wzród męzczyzn (HR = 1,09; 95% CI: 1,07–1,11), ale nie u kobiet [26]. W metaanalizie Zhang i wsp. [27] stwierdzono, ze umiarkowane i duze spozycie alkoholu bylo istotnie zwiazane z ryzykiem AF wzród męzczyzn (odpowiednio HR = 1,21; 95% CI: 1,10–1,33 oraz HR = 1,54; 95% CI: 1,26–1,89), natomiast w przypadku kobiet dotyczylo to jedynie duzego spozycia alkoholu (HR = 1,32; 95% CI: 1,10–1,60). W metaanalizie Jiang i wsp. [30] wykazano, ze zaleznosć miedzy spozyciem alkoholu a ryzykiem AF jest liniowa wzród męzczyzn, natomiast w odniesieniu do kobiet przyjmuje ksztalt krzywej „J”.

W niektórych badaniach wykazano wyzsze ryzyko wystapienia AF u męzczyzn spozywajacych alkohol. W kilku badaniach nie udalo sie wykazac wzrostu ryzyka AF przy wszystkich poziomach spozycia alkoholu u kobiet. Co wazne, wiecezosc z tych wzczesniejszych badan obejmowala tylko kilka kobiet spozywajacych duze ilosci alkoholu. Dlatego tez niezwykle wazne sa wyniki cytowanego wyzej badania autorstwa Tu i wsp. [31], w ktorym byla rownomierna liczba kobiet i męzczyzn.

Podsumowujac, wydaje sie, ze **plec nie ma istotnego wplywu na ryzyko AF zwiazane ze spozywaniem alkoholu**.

### Czy predyspozycje genetyczne maja znaczenie?

Wazną kwestią jest to, czy określone polimorfizmy genow enzymow zaangażowanych w metabolizm alkoholu (dehydrogenaza alkoholowa [ADH, *alcohol dehydrogenase*]; dehydrogenaza aldehydowa [ALDH, *aldehyde dehydrogenase*]) [32] moga wplywac na ryzyko AF zwiazane ze spozyciem alkoholu. W badaniu Tolstrup i wsp. [33] obejmujacym 88 782 osob nie stwierdzono, aby warianty genetyczne *ADH1B/ADH1C* wplywaly na ryzyko AF zwiazane z picciem alkoholu [33]. W badaniu z randomizacją Mendla (przyblizajacym mozliwosc wnioskowania przyczynowo-skutkowego) Yang i wsp. [34] obejmujacym 8964 osob stwierdzono, ze polimorfizm rs671 genu *ALDH2* (zmniejszenie aktywnosci skutkujace wiecez gromadzeniem silnie toksycznego aldehydu octowego) wykazywal istotne powiazanie z ryzykiem AF u męzczyzn (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 1,65; 95% CI: 1,06–2,67). W randomizacji Mendla genetycznie przewidziana dzienne konsumpcja alkoholu byla dodatkowo zwiazana z ryzykiem AF u obu plci (OR = 3,17; 95% CI:

1,18–9,24) [34]. W badaniu Yamashita i wsp. [35] obejmującym 656 osób stwierdzono, że nosiciele *ALDH2\*1/\*2*, którzy nawykowo spożywają alkohol, charakteryzowali się wyższym ryzykiem wystąpienia AF (OR = 5,07; 95% CI: 2,03–12,70), co wiązało się z wolniejszym metabolizmem alkoholu.

Podsumowując, polimorfizmy genetyczne genów enzymów zaangażowanych w metabolizm etanolu **mogą modulować ryzyko wystąpienia AF** związane ze spożywaniem alkoholu. Tym niemniej potrzebne są kolejne badania w celu poszerzenia wiedzy w tym zakresie.

### OGRANICZENIE SPOŻYCIA ALKOHOLU U CHORYCH Z AF

W metaanalizie 9 badań (5436 chorych), przeprowadzonej przez Grindal i wsp. [36], obejmującej chorych po ablacji przezcewnikowej z powodu AF, analizowano wpływ spożywania alkoholu na ryzyko nawrotu arytmii. Stwierdzono, że w porównaniu z chorymi spożywającymi mało alkoholu lub niespożywającymi go wcale ci spożywający umiarkowane lub duże ilości alkoholu charakteryzowali się większym prawdopodobieństwem nawrotu AF (OR = 1,45; 95% CI: 1,06–1,99) [36].

W randomizowanym badaniu klinicznych Voskoboinik i wsp. [37], obejmującym 140 chorych z AF, analizowano wpływ zmniejszenia ilości spożywanego alkoholu (z  $16,8 \pm 7,7$  do  $2,1 \pm 3,7$  standardowych drinków/tydz.; zmniejszenie o 87,5%) na częstość występowania nawrotu AF. Wykazano, że zastosowana interwencja wiązała się z obniżeniem o 45% ryzyka nawrotu AF (HR = 0,55; 95% CI: 0,36–0,84), a efekt ten utrzymywał się przez 6 miesięcy trwania obserwacji [37]. W prospektywnym badaniu Takahashi i wsp. [38], obejmującym 3474 chorych poddanych ablacji przezcewnikowej z powodu AF, oceniano wpływ ograniczenia spożycia alkoholu (z 140 g/tydz. do ok. 70 g/tydz.) na ryzyko nawrotu AF w trakcie rocznej obserwacji. Stwierdzono, że zastosowana interwencja istotnie, bo o 37%, obniżyła ryzyko nawrotu AF lub tachykardii przedsionków (HR = 0,63; 95% CI: 0,52–0,77) w porównaniu z mniejszym ograniczeniem spożycia alkoholu [38].

Podsumowując, **ograniczenie spożycia alkoholu w istotny sposób przyczynia się do obniżenia ryzyka nawrotu AF** u chorych po ablacji przezcewnikowej.

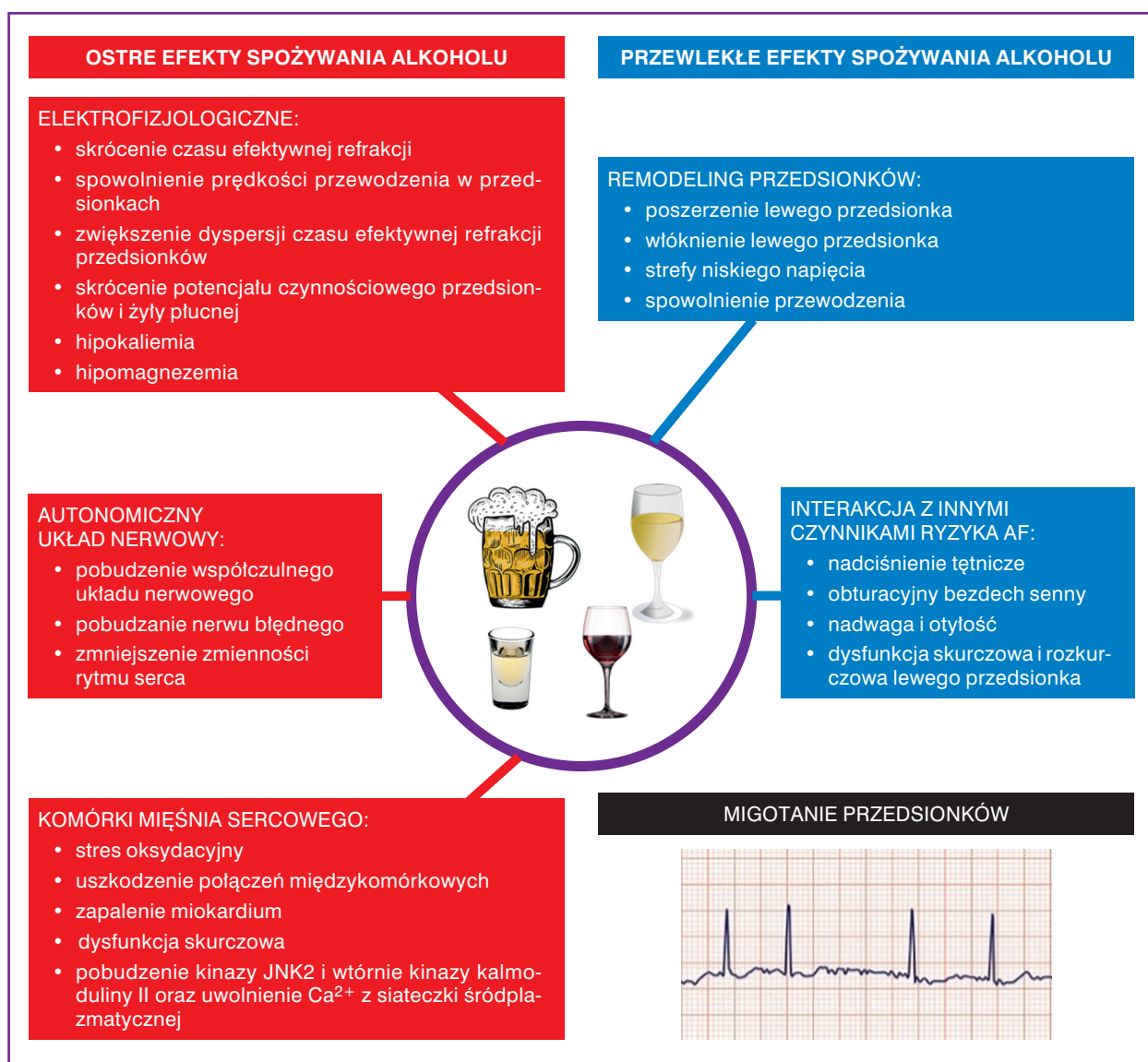
### ALKOHOL A AF PRZEZ PRYZMAT WYTYCZNYCH

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego zaleca

się, aby spożycie alkoholu ograniczyć do maksymalnie 100 g/tydzień (klasa zaleceń I — należy tak postąpić; poziom dowodów naukowych B), nie można przy tym tej dawki kumulować, powinna być rozłożona na umiarkowane spożywanie alkoholu jako elementu codziennej diety [39].

### ALKOHOL A AF — KRÓTKI PRZEGLĄD MECHANIZMÓW PATOFIZJOLOGICZNYCH. WRÓĆMY DO PODSTAW

Alkohol w wielu mechanizmach może działać proarytmogennie. Na poziomie komórkowym może on uszkadzać połączenia międzykomórkowe i komórki, wyzwać stan zapalny i stres oksydacyjny oraz zaburzać regulację kanałów jonowych w miokardium. W obrębie autonomicznego układu nerwowego alkohol zwiększa aktywność komponenty współczulnej i zmniejsza zmienność rytmu serca. Co więcej, sprzyja również poszerzeniu i włóknieniu lewego przedsionka oraz zwiększa panujące w nim ciśnienie [31, 40]. Długotrwałe spożywanie alkoholu sprzyja kardiomiopatii przedsionkowej związanej z procesami przebudowy strukturalnej, czynnościowej i elektrycznej przedsionków, stabilizując w ten sposób epizody AF i przyczyniając się do progresji tej arytmii [31, 40]. Ponadto spożywanie alkoholu często wtórnie prowadzi do powstania innych czynników ryzyka AF, takich jak na przykład nadwaga, obturacyjny bezdech senny i nadciśnienie tętnicze [40]. Duże spożycie alkoholu może skutkować zespołem weekendowego serca (*holiday heart syndrome*), który został opisany w 1978 przez dr. Philipa Ettingera. Według tego badacza występuje on wtedy, gdy zdrowe osoby bez chorób serca, o których wiadomo, że powodują arytmie, po nadmiernym spożyciu alkoholu doświadczają AF, co dr Ettinger obserwował głównie po dniach wolnych (weekendzie) lub dniach świątecznych, wolnych od pracy (*holidays*). Pojęcie *holiday heart syndrome* można zapewne przypisać takim działaniom alkoholu, jak hamowanie kanałów sodowych w komórkach mięśnia sercowego, pobudzenie współczulnego i przywspółczulnego układu nerwowego, zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi, pobudzenie kinazy JNK2 (wtórnie prowadzi do pobudzenia kinazy kalmoduliny II i uwolnienia jonów wapnia z siateczki śródplazmatycznej, co ostatecznie przyczynia się do powstania AF), a przede wszystkim — zmianom elektrolitowym, w tym hipokaliemii, po przyjęciu dużych dawek alkoholu w krótkim czasie [41, 42]. Najważniejsze mechanizmy wpływu spożywania alkoholu na patogenezę AF podsumowano na rycinie 5 [43, 44].



**Rycina 5.** Mechanizmy patofizjologiczne (ostre i przewlekłe) wywołane przez spożywanie alkoholu i prowadzące do rozwoju migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) (opracowano na podstawie [43, 44]); JNK2 (*c-Jun N-terminal kinase 2*) — kinaza białka c-Jun 2

Obserwowany w niektórych badaniach [31] bardziej korzystny wpływ spożywania wina, w przeciwieństwie do innych alkoholi, może wynikać z bogactwa polifenoli zawartych w tym trunku — zarówno czerwonym, jak i białym. Szczególne zainteresowanie budzi resweratrol, polifenol występujący w dużych ilościach w czerwonym winie. Wykazano, że resweratrol zmniejsza indukowalność AF, potencjalnie poprzez ograniczenie zwłóknienia lewego przedsionka i regulację czynności kanałów jonowych [45]. Ogólny wpływ polifenoli na obniżenie ryzyka AF wiąże się między innymi z działaniem przeciwzapalnym, antyoksydacyjnym i przeciwzwłóknieniowym, podobnie jak w przypadku spożywania także bogatej w polifenole kawy [46].

Podsumowując, spożywanie alkoholu wywołuje zarówno ostre, jak i przewlekłe mechanizmy, które prowadzą do wystąpienia AF. Polifenole zawarte w winie mogą w pewnym stopniu łagodzić negatywny efekt działania samego alkoholu.

#### PODSUMOWANIE I PRAKTYCZNE WNIOSKI

Wyniki kluczowych badań omawianych w tym artykule podsumowano w tabeli 1.

W Polsce średnie spożycie alkoholu wynosi 2,56 j./dobę. Pokazuje to, że populacja naszego kraju wymaga szczególnej uwagi i edukacji w zakresie negatywnego wpływu spożywania alkoholu na ryzyko AF, zwłaszcza ze względu na model picia obserwowany w Polsce

Tabela 1. Podsumowanie wyników najważniejszych badań i metaanaliz służących ocenie wpływu spożywania alkoholu na ryzyko wystąpienia migotania przedsionków (AF, atrial fibrillation)

Autor, rok [ref.]	Charakterystyka metaanalizy/badania	Ilość spożywanego alkoholu a ryzyko wystąpienia AF	Uwagi/komentarz	Jaki wzorec spożycia alkoholu zwiększa ryzyko AF?
Samokhvalov i wsp., 2010 [19]	6 badań 67 891 osób	12 g/d. 24 g/d. 60 g/d.	Pleć: brak wpływu na ryzyko AF Dawka: im większe spożycie alkoholu, tym wyższe ryzyko AF	Praktycznie każda ilość alkoholu (małe spożycie — niewielki efekt)
Kodama i wsp., 2011 [20]	14 badań 138 378 osób	Duże vs. małe	Pleć, choroby towarzyszące oraz grupa referencyjna (małe spożycie lub brak) nie wpływały na ryzyko AF Analiza wieloczynnikowa	Większe spożycie alkoholu > 10 j./tydz.
Ariansen i wsp., 2012 [21]	9193 chorych z LVH i AH	> 10 j./tydz. < 10 j./tydz.	HR = 1,60; 95% CI: 1,02–2,51 Ryzyko nieznamiennie statystycznie	> 15 drinków/tydz.
Larsson i wsp., 2014 [23]	Prospektywne 79 019 osób	1–6 drinków/tydz. 7–14 drinków/tydz. 15–21 drinków/tydz. > 21 drinków/tydz.	RR = 1,01; 95% CI: 0,94–1,09 RR = 1,07; 95% CI: 0,98–1,17 RR = 1,14; 95% CI: 1,01–1,28 RR = 1,39; 95% CI: 1,22–1,58	Porównanie: < 1 drink/tydz. Analiza wieloczynnikowa: wiek, pleć, masa ciała, palenie, choroby współistniejące
Larsson i wsp., 2014 [23]	7 badań prospektywnych 205 073 osoby	Zwiększenie spożycia o dodatkowy drink (12 g czystego alkoholu)/d.	RR = 1,08; 95% CI: 1,06–1,10	Każde zwiększenie spożycia alkoholu o 1 j./d.
Gallagher i wsp., 2017 [22]	9 badań 249 496 osób	Małe (1 SJA/d.) Umiarkowane Duże vs. małe/brak	HR = 0,95; 95% CI 0,85–1,06 HR = 1,11; 95% CI: 1,05–1,18 HR = 1,34; 95% CI: 1,20–1,49	Duże spożycie u obu płci Umiarkowane spożycie u mężczyzn
Chai i wsp., 2020 [24]	Prospektywne 19 634 osoby	Picie vs. niepicie Duże spożycie vs. mniejsze spożycie	HR = 2,21; 95% CI: 1,55–3,14 HR = 3,15; 95% CI: 1,98–4,99	Picie alkoholu, szczególnie w większych ilościach Umiarkowane spożycie u mężczyzn



Tabela 1. cd. Podsumowanie wyników najważniejszych badań i metaanaliz służących ocenie wpływu spożywania alkoholu na ryzyko wystąpienia migotania przedsionków (AF, atrial fibrillation)

Autor, rok [ref.]	Charakterystyka metaanalizy/badania	Ilość spożywanego alkoholu a ryzyko wystąpienia AF	Uwagi/komentarz	Jaki wzorzec spożycia alkoholu zwiększa ryzyko AF?
Csengeri i wsp., 2021 [25]	Prospektywne 107 845 osób	1 g/d. (0.08 drinka) 2 g/d. (0.17 drinka) 3 g/d. (0.25 drinka) 4 g/d. (0.33 drinka) 5 g/d. (0.42 drinka) 6 g/d. (0.5 drinka) 12 g/d. (1 drink) 24 g/d. (2 drinki) 36 g/d. (3 drinki) 48 g/d. (4 drinki) 60 g/d. (≥ 5 drinków)	Rodzaj alkoholu: brak istotnych różnic między wódką i piwem. Ryzyko AF związane z spożywaniem wina najmniej wyrażone bądź nieznamiennie	Regularne spożywanie nawet niewielkich ilości alkoholu, szczególnie wódki i piwa
Tu i wsp., 2021 [31]	Prospektywne 403 281 osób	Zwiększane dawki alkoholu	Silna strona badania: porównywalna liczebność kobiet i mężczyzn Rodzaj alkoholu: • piwo i cydr: jakakolwiek konsumpcja szkodliwa • czerwone i białe wino oraz napoje spirytusowe: odpowiednio do 10, 8 i 3 drinków/tydz. nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem AF Płeć: nie stwierdzono istotnych różnic	Piwo i cydr – jakakolwiek ilość Czerwone wino > 10 drinków/tydz. Białe wino > 8 drinków/tydz. Napoje spirytusowe > 3 drinków/tydz.
Yang i wsp., 2022 [26]	13 badań 10 266 315 osób	Male (ok. 1 j./d.) Umiarkowane (ok. 2 j./d.)	Płeć: • male: K i M — brak wpływu • umiarkowane: K — brak wpływu, M — HR = 1,09; 95% CI: 1,07–1,11 Region Europa: • male — HR = 1,09; 95% CI: 1,02–1,17 • umiarkowane — HR = 1,26; 95% CI: 1,09–1,44 Rodzaje alkoholu (wódka, piwo, wino): • male — brak wpływu • umiarkowane — brak wpływu	Umiarkowane spożycie u mężczyzn Male i umiarkowane wśród Europejczyków



Tabela 1. cd. Podsumowanie wyników najważniejszych badań i metaanaliz służących ocenie wpływu spożywania alkoholu na ryzyko wystąpienia migotania przedsionków (AF, atrial fibrillation)

Autor, rok [ref.]	Charakterystyka metaanalizy/badania	Ilość spożywanego alkoholu a ryzyko wystąpienia AF	Uwagi/komentarz	Jaki wzorec spożycia alkoholu zwiększa ryzyko AF?
Zhang i wsp., 2022 [27]	13 badań prospektywnych 668 905 osób	Małe (< 12 g/d.) Umiarkowane (12–24 g/d.) Duże (> 24 g/d.)	K: HR = 0,97; 95% CI: 0,90–1,04 M: HR = 1,04; 95% CI: 0,97–1,11 K: HR = 1,02; 95% CI: 0,91–1,14 M: HR = 1,21; 95% CI: 1,10–1,33 K: HR = 1,32; 95% CI: 1,10–1,60 M: HR = 1,54; 95% CI: 1,26–1,89	Umiarkowane i duże u mężczyzn Duże u kobiet
Han i wsp., 2022 [28]	Prospektywne 1 537 836 osób	105–210 g/tydz. ≥ 210 g/tydz.	HR = 1,25; 95% CI: 1,12–1,40 HR = 1,47; 95% CI: 1,18–1,83	Umiarkowane Duże
Giannopoulos i wsp., 2022 [29]	16 badań 13 044 007 osób	Umiarkowane (< 168 g/tydz.) Duże (> 168 g/tydz.)	logOR = –0,20; 95% CI: od –0,28 do –0,12 logOR = 0,14; 95% CI: 0,01–0,2	Powyżej 14 drinków/tydz.
Jiang i wsp., 2022 [30]	13 badań prospektywnych 10 151 366 osób	Każde zwiększenie spożycia alkoholu o jednego drinka	K: RR = 1,05; 95% CI: 0,96–1,14 M: RR = 1,08; 95% CI: 1,05–1,11	Każda ilość u mężczyzn ≥ 3,5 drinka/d. u kobiet

AH (arterial hypertension) — nadciśnienie tętnicze; CI (confidence interval) — przedział ufności; HR (hazard ratio) — współczynnik ryzyka; K — kobiety; LVH (left ventricular hypertrophy) — przerost lewej komory; M — mężczyźni; OR (odds ratio) — iloraz szans; RR (relative risk) — ryzyko względne; RR (relative risk) — ryzyko względne; SJA — standardowa jednostka alkoholu

i rodzaje spożywanego alkoholu. Stwierdzenia typu „piwo to nie alkohol” powinny być obalane na każdym kroku. Trzeba zalecać ograniczanie spożywania mocnych, wysokoprocentowych alkoholi, a w przypadku niemożności przekonania pacjenta do całkowitej abstynencji — sugerować raczej spożywanie wina w modelu diety śródziemnomorskiej niż innych alkoholi.

Dopuszczalne w wytycznych ESC 100 g alkoholu/tydzień w konfrontacji z wynikami aktualnych badań wydaje się zbyt dużą ilością i oczekuje się rewizji tego podejścia w kolejnej edycji tego fundamentalnego dla codziennej praktyki klinicznej dokumentu.

W opinii autorów, co do zasady, pacjent z napadową formą AF czy po skutecznej ablacji AF powinien unikać alkoholu, podobnie jak innych przyczyn nagłej dyselektrolitemii i pozostałych niekorzystnych zjawisk patofizjologicznych opisanych w niniejszym artykule. Pacjent z przewlekłym AF może natomiast spożywać małe, umiarkowane ilości alkoholu, najlepiej na przykład w modelu spożywania czerwonego wina jako elementu diety śródziemnomorskiej.

## PIŚMIENNICTWO

- Martignani C, Massaro G, Biffi M, et al. Atrial fibrillation: an arrhythmia that makes healthcare systems tremble. *J Med Econ.* 2020; 23(7): 667–669, doi: [10.1080/13696998.2020.1752220](https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1752220), indexed in Pubmed: [32255385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32255385/).
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke.* 2021; 16(2): 217–221, doi: [10.1177/1747493019897870](https://doi.org/10.1177/1747493019897870), indexed in Pubmed: [31955707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31955707/).
- Kalarus Z, Sredniawa B, Mitrega K, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Polish population ≥65 old. Report of cross-sectional NOMED-AF study. *Kardiol Pol.* 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.33963/KPa2022.0202](https://doi.org/10.33963/KPa2022.0202), indexed in Pubmed: [36043418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36043418/).
- Burdett P, Lip GYH. Atrial fibrillation in the UK: predicting costs of an emerging epidemic recognizing and forecasting the cost drivers of atrial fibrillation-related costs. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022; 8(2): 187–194, doi: [10.1093/ehjqcc/qcaa093](https://doi.org/10.1093/ehjqcc/qcaa093), indexed in Pubmed: [33346822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33346822/).
- Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, et al. American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee and Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Lifestyle and risk factor modification for reduction of atrial fibrillation: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020; 141(16): e750–e772, doi: [10.1161/CIR.0000000000000748](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000748), indexed in Pubmed: [32148086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32148086/).
- Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(17): 1715–1723, doi: [10.1016/j.jacc.2014.01.023](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.023), indexed in Pubmed: [24530673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24530673/).
- Cosio FG, Aliot E, Botto GL, et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace.* 2008; 10(1): 21–27, doi: [10.1093/euro-pace/eum276](https://doi.org/10.1093/euro-pace/eum276), indexed in Pubmed: [18086696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18086696/).
- Ihara K, Sasano T. Role of inflammation in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Front Physiol.* 2022; 13: 862164, doi: [10.3389/fphys.2022.862164](https://doi.org/10.3389/fphys.2022.862164), indexed in Pubmed: [35492601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35492601/).
- Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(4): 230–243, doi: [10.1038/nrcardio.2015.2](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.2), indexed in Pubmed: [25622848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25622848/).
- Yang SY, Huang M, Wang AL, et al. Atrial fibrillation burden and the risk of stroke: a systematic review and dose-response meta-analysis. *World J Clin Cases.* 2022; 10(3): 939–953, doi: [10.12998/wjcc.v10.i3.939](https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i3.939), indexed in Pubmed: [35127908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35127908/).
- Yang H, Liang X, Xu J, et al. Meta-analysis of atrial fibrillation in patients with COVID-19. *Am J Cardiol.* 2021; 144: 152–156, doi: [10.1016/j.amjcard.2021.01.010](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.01.010), indexed in Pubmed: [33508269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33508269/).
- Romiti GF, Corica B, Lip GYH, et al. Prevalence and impact of atrial fibrillation in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2021; 10(11), doi: [10.3390/jcm10112490](https://doi.org/10.3390/jcm10112490), indexed in Pubmed: [34199857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34199857/).
- Oduyayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 354: i4482, doi: [10.1136/bmj.i4482](https://doi.org/10.1136/bmj.i4482), indexed in Pubmed: [27599725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27599725/).
- Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM. The impact of diet and lifestyle on atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep.* 2018; 20(12): 137, doi: [10.1007/s11886-018-1082-8](https://doi.org/10.1007/s11886-018-1082-8), indexed in Pubmed: [30315401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30315401/).
- Surma S, Więcek A. Alcohol and health. Is regular drinking of small doses of alcohol really good for your health? *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2022; 7: e49–e59, doi: [10.5114/amsad/150319](https://doi.org/10.5114/amsad/150319), indexed in Pubmed: [36158071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36158071/).
- Zatońska K, Psikus P, Basiak-Rasała A, et al. Patterns of alcohol consumption in the PURE Poland cohort study and their relationship with health problems. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(8), doi: [10.3390/ijerph18084185](https://doi.org/10.3390/ijerph18084185), indexed in Pubmed: [33920940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33920940/).
- Manthey J, Shield K, Rylett M, et al. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet.* 2019; 393(10190): 2493–2502, doi: [10.1016/s0140-6736\(18\)32744-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32744-2).
- Burnatowska E, Surma S, Olszanecka-Glinianowicz M. Relationship between mental health and emotional eating during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Nutrients.* 2022; 14(19), doi: [10.3390/nu14193989](https://doi.org/10.3390/nu14193989), indexed in Pubmed: [36235642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36235642/).
- Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010; 17(6): 706–712, doi: [10.1097/HJR.0b013e32833a1947](https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e32833a1947), indexed in Pubmed: [21461366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21461366/).
- Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(4): 427–436, doi: [10.1016/j.jacc.2010.08.641](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.08.641), indexed in Pubmed: [21251583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21251583/).
- Ariansen I, Reims HM, Gjesdal K, et al. Impact of alcohol habits and smoking on the risk of new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with ECG left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Blood Press.* 2012; 21(1): 6–11, doi: [10.3109/08037051.2011.622978](https://doi.org/10.3109/08037051.2011.622978), indexed in Pubmed: [22070095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22070095/).
- Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, et al. Alcohol and incident atrial fibrillation — a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017; 246: 46–52, doi: [10.1016/j.ijcard.2017.05.133](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.133), indexed in Pubmed: [28867013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867013/).
- Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(3): 281–289, doi: [10.1016/j.jacc.2014.03.048](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.048), indexed in Pubmed: [25034065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25034065/).
- Cha MJ, Oh GC, Lee H, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in asymptomatic healthy adults. *Heart Rhythm.* 2020; 17(12): 2086–2092, doi: [10.1016/j.hrthm.2020.07.010](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.07.010), indexed in Pubmed: [32673797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673797/).
- Csengeri D, Sprünker NA, Di Castelnuovo A, et al. Alcohol consumption, cardiac biomarkers, and risk of atrial fibrillation and adverse outcomes. *Eur Heart J.* 2021; 42(12): 1170–1177, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa953](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa953), indexed in Pubmed: [33438022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33438022/).

26. Yang L, Chen H, Shu T, et al. Risk of incident atrial fibrillation with low-to-moderate alcohol consumption is associated with gender, region, alcohol category: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2022; 24(5): 729–746, doi: [10.1093/europace/euab266](https://doi.org/10.1093/europace/euab266), indexed in Pubmed: [34864980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34864980/).
27. Zhang HZ, Shao Bo, Wang QY, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 802163, doi: [10.3389/fcvm.2022.802163](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.802163), indexed in Pubmed: [35282366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35282366/).
28. Han M, Lee SR, Choi EK, et al. Habitual alcohol intake and risk of atrial fibrillation in young adults in Korea. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(9): e2229799, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2022.29799](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.29799), indexed in Pubmed: [36053532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36053532/).
29. Giannopoulos G, Anagnostopoulos I, Kousta M, et al. Alcohol consumption and the risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(2), doi: [10.3390/diagnostics12020479](https://doi.org/10.3390/diagnostics12020479), indexed in Pubmed: [35204570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204570/).
30. Jiang H, Mei X, Jiang Y, et al. Alcohol consumption and atrial fibrillation risk: an updated dose-response meta-analysis of over 10 million participants. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9, doi: [10.3389/fcvm.2022.979982](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.979982).
31. Tu SJ, Gallagher C, Elliott AD, et al. Risk thresholds for total and beverage-specific alcohol consumption and incident atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021; 7(12): 1561–1569, doi: [10.1016/j.jacep.2021.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.05.013), indexed in Pubmed: [34330672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34330672/).
32. Caballeria J. Current concepts in alcohol metabolism. *Ann Hepatol*. 2003; 2(2): 60–68, indexed in Pubmed: [15041893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15041893/).
33. Tolstrup JS, Wium-Andersen MK, Ørsted DD, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: observational and genetic estimates of association. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23(14): 1514–1523, doi: [10.1177/2047487316641804](https://doi.org/10.1177/2047487316641804), indexed in Pubmed: [27071860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27071860/).
34. Yang JH, Jeong JA, Kweon SS, et al. Causal association between alcohol consumption and atrial fibrillation: a Mendelian randomization study. *Korean Circ J*. 2022; 52(3): 220–230, doi: [10.4070/kcj.2021.0269](https://doi.org/10.4070/kcj.2021.0269), indexed in Pubmed: [35129315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35129315/).
35. Yamashita T, Arima Y, Hoshiyama T, et al. Effect of the variant on the prevalence of atrial fibrillation in habitual drinkers. *JACC Asia*. 2022; 2(1): 62–70, doi: [10.1016/j.jacasi.2021.10.009](https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2021.10.009), indexed in Pubmed: [36340257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36340257/).
36. Grindal AW, Sparrow R, McIntyre WF, et al. Alcohol consumption and arrhythmia recurrence after atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2022; 146: A12680.
37. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020; 382(1): 20–28, doi: [10.1056/NEJMoa1817591](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817591), indexed in Pubmed: [31893513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31893513/).
38. Takahashi Y, Nitta J, Kobori A, et al. Alcohol consumption reduction and clinical outcomes of catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021; 14(6): e009770, doi: [10.1161/CIRC-EP.121.009770](https://doi.org/10.1161/CIRC-EP.121.009770), indexed in Pubmed: [33999699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33999699/).
39. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022; 75(5): 429, doi: [10.1016/j.rec.2022.04.003](https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.04.003), indexed in Pubmed: [35525570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35525570/).
40. Linz B, Hertel JN, Jespersen T, et al. Mechanisms and therapeutic opportunities in atrial fibrillation in relationship to alcohol use and abuse. *Can J Cardiol*. 2022; 38(9): 1352–1363, doi: [10.1016/j.cjca.2022.04.009](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.04.009), indexed in Pubmed: [35436533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35436533/).
41. Yan J, Thomson JK, Zhao W, et al. Role of stress kinase JNK in binge alcohol-evoked atrial arrhythmia. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(13): 1459–1470, doi: [10.1016/j.jacc.2018.01.060](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.060), indexed in Pubmed: [29598867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29598867/).
42. Tonelo D, Providência R, Gonçalves L. Holiday heart syndrome revisited after 34 years. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101(2): 183–189, doi: [10.5935/abc.20130153](https://doi.org/10.5935/abc.20130153), indexed in Pubmed: [24030078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24030078/).
43. Voskoboinik A, Prabhu S, Ling LH, et al. Alcohol and atrial fibrillation: a sobering review. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(23): 2567–2576, doi: [10.1016/j.jacc.2016.08.074](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.074), indexed in Pubmed: [27931615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27931615/).
44. Voskoboinik A, Marcus GM. The impact of alcohol intake on atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2020; 22(10): 111, doi: [10.1007/s11886-020-01369-z](https://doi.org/10.1007/s11886-020-01369-z), indexed in Pubmed: [32770492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770492/).
45. Chong E, Chang S-L, Hsiao Y-W, et al. Resveratrol, a red wine antioxidant, reduces atrial fibrillation susceptibility in the failing heart by PI3K/AKT/eNOS signaling pathway activation. *Heart Rhythm*. 2015; 12(5): 1046–1056, doi: [10.1016/j.hrthm.2015.01.044](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.01.044), indexed in Pubmed: [25640634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25640634/).
46. Surma S, Romańczyk M, Filipiak KJ, et al. Coffee and cardiac arrhythmias: up-date review of the literature and clinical studies. *Cardiol J*. 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.5603/CJ.a2022.0068](https://doi.org/10.5603/CJ.a2022.0068), indexed in Pubmed: [35912715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35912715/).





**dla lekarzy**



**dla pacjentów**



**dla studentów**

Ogromna oferta wydawnicza obejmująca pozycje skierowane do lekarzy i pacjentów, książki autorów polskich i zagranicznych z dziedziny medycyny jest dostępna w jednym miejscu — księgarni internetowej IKAMED!



**książki**



**czasopisma**



**e-booki**



**rabaty dla  
stałych klientów**



**sprzęt medyczny**



**książki sprowadzane  
na zamówienie**

**Zapraszamy do zapoznania się  
z ofertą IKAMED już teraz!**

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

Cykl *Virtual Meeting*

# SERCE I PŁUCA

KONFERENCJA NAUKOWO-SZKOLENIOWA  
DLA LEKARZY PRAKTYKÓW

## Terminy spotkań:

- **19 listopada 2022,**  
sobota godz. 17:00–19:00
- **9 grudnia 2022,**  
piątek godz. 17:00–19:00
- **3 lutego 2023,**  
piątek godz. 17:00–19:00
- **3 marca 2023,**  
piątek godz. 17:00–19:00

Szczegółowe informacje oraz bezpłatna rejestracja:

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

VIRTUAL MEETING



ORGANIZATOR



30  
LAT

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).



22-6637.001.011