

Choroba niedokrwienna serca a występowanie przerostu lewej komory serca, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych u hemodializowanych chorych

Ischemic heart disease and left ventricular hypertrophy, hypertension and lipid metabolism disturbances in hemodialysed patients

Summary

Background Coronary heart disease is present in 70% hemodialysed patients and it is the main cause of sudden death. The aim of the study was the assesment the changes in coronary arteries and answer if risk factors: left ventricular hypertrophy, hypertension and lipid disturbances have the relations with development of CVD.

Material and methods In 37 hemodialysed patients coronaryography, echocardiography, 24-hour blood pressure monitoring, laboratory analysis and serum level of nitric oxide were assessed. The patients were devided for 3 subgroups: in 7 were no changes in coronary arteries, in 12 coronary arteries were occluded, in 17 occluded and calcified.

Results In all patients left ventricular hypertrophy was present and its systolic-diastolic dysfunction. Hypertension was present in 30 patients. It was no differences in blood pressure in 3 subgroups.

Conclusions The relations between coronary artery changes and echocardiographic parameters and serum level of nitric acid, between echoradiographic parameters and serum level of cholesterol, time of dialysis therapy, patients age, blood pressure could confirm that this risk factors for cardiovascular events play also a role for development ischemic heart disease.

key words: chronic kidney disease, hemodialysis, ischemic heart disease

Arterial Hypertension 2013, vol. 17, no 2, pages: 175–183

Wstęp

Powikłania sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów wśród chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) leczonych dializami [1]. Czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych są związane zarówno z chorobą podstawową, jak i z leczeniem dializacyjnym, a niekorzystny ich wpływ kumuluje się w miarę przedłużania życia chorych, poprzez terapię nerkozastępczą. Czynniki predysponujące do zwiększonej zachorowalności i śmiertelności w tej grupie chorych to obecność nadciśnienia tętniczego, przerostu lewej komory serca i choroby niedokrwiennej serca.

Największe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z PChN niosą ze sobą nieprawidłowości naczyniowe, takie jak miażdżycza tętnic (*atherosclerosis*) i stwardnienie tętnic (*arteriosclerosis*) [2]. Zmiany o typie arteriosklerozy obejmują naczynia tętnicze i polegają na hipertroficznym, dośrodkowym przeroście i stwardnieniu ściany naczynia, co powo-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Maria Wanic-Kossowska
Klinika i Katedra Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych,
UM w Poznaniu,
ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań
tel.: (061) 867 19 61
e-mail: marwankos@wp.pl

 Copyright © 2013 Via Medica, ISSN 1428–5851

duje wzrost obciążenia następczego lewej komory, jej przerost i zaburzenia w ukrwieniu wieńcowym [3]. Zmniejszeniu światła naczyń towarzyszy przerost warstwy środkowej, złożonej z miocytów mięśni gładkich kolagenu i fibronektyny [4]. W miarę postępu choroby obserwuje się degenerację włókien kolagenowych, włókien elastyny, ich zanikanie i kalcyfikację [4]. Zmiany te skutkują wzrostem sztywności i upośledzeniem podatności dużych tętnic. Z wielu przeprowadzonych badań wynika, że wzrost sztywności naczyń jest niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności chorych hemodializowanych [4, 5]. Przebudowa ścian naczyń o typie arteriosklerozy obserwowana u chorych w okresie schyłkowej niewydolności nerek jest procesem nieodwracalnym, czego dowodem jest brak poprawy podatności tętnic szyjnych po przeszczepie nerki [6].

U chorych z PChN zmiany miażdżycowe rozwijają się stosunkowo wcześniej, a wręcz uznaje się PChN za stan chorobowy znamienne przyspieszający aterosogenezę w naczyniach krwionośnych [7]. Kluczową rolę w powstawaniu i rozwoju miażdżycy u chorych z PChN odgrywają reakcje związane ze stanem zapalnym rozwijającym się w ścianie naczyń. Przewlekły stan zapalny prowadzi do powstania zwapnień w tkankach miękkich, jak również do wapienia blaszki miażdżycowej w naczyniach tętniczych i tworzenia ognisk przypominających tkankę kostną [7]. Kalcyfikacja tętnic typu mięśniowego obejmuje zarówno błonę wewnętrzną, jak i błonę środkową. Wapnienie błony wewnętrznej zachodzi w obrębie blaszki miażdżycowej i ma postać rozproszonych punktowych zmian. Wapnienie błony środkowej, tak zwane stwardnienie Monckeberga, polega na odkładaniu się amorficznego fosforanu wapniowego wzdłuż włókien elastynowych. U młodych dializowanych osób dominuje stwardnienie błony środkowej, podczas gdy u chorych w wieku podeszłym zmiany obejmują zarówno błonę wewnętrzną, jak i środkową.

U osób z PChN w blaszce miażdżycowej wykazano obecność białek charakterystycznych dla tkanki kostnej, jak: osteopontyna, osteokalcyna BMP-2 (*bone morphogenetic protein type 2*) oraz kryształki hydroksyapatytów. Oprócz kalcyfikacji ścian naczyń tętniczych u chorych z PChN obserwuje się zwap-

nienie zastawek serca, szczególnie często zwapnienia w obrębie pierścienia zastawki mitralnej. Wyniki wielu badań dowodzą, iż nasilenie kalcyfikacji naczyń i zastawek u chorych hemodializowanych koreluje z częstością występowania powikłań sercowo-naczyniowych oraz jest czynnikiem rokowniczym umieralności sercowo-naczyniowej [8, 9].

Celem pracy była próba odpowiedzi na pytanie, czy obecność czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak przerost lewej komory serca, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia lipidowe, mają wpływ na rozwój choroby niedokrwiennej serca u hemodializowanych chorych.

Materiał i metody

Badania wykonywano u 37 chorych (27 mężczyzn i 10 kobiet) w piątym stadium PChN, leczonych potwarzanymi hemodializami. Na wykonywanie badań uzyskano zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej. Średni wiek chorych wynosił $58 \pm 12,79$ roku, średni czas leczenia dializacyjnego wyniósł $46,21 \pm 30,74$ miesiące (tab. I). Okres badań i obserwacji wyniósł 24 miesiące. Chorych podzielono na trzy grupy, w zależności od obecności, rodzaju i nasilenia zmian w badanych tętnicach wieńcowych (tab. I). W trakcie obserwacji dziewięciu chorych zmarło, 28 jest nadal leczonych; dane chorych zamieszczono również w tabeli I.

U wszystkich chorych wykonano koronarografię, echokardiografię, 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego, podstawowe badania laboratoryjne oraz oznaczano stężenie tlenu azotu. Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych ochotników w średnim wieku $45,27 \pm 11,6$ roku, u których wykonywano badanie echokardiograficzne, 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne i oznaczono stężenie w surowicy tlenu azotu.

Koronarografię wykonywano w Pracowni Kardiologii Inwazyjnej Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Toruniu. Do pomiaru u wszystkich chorych zastosowano metodę Judkinsa, czyli cewnikowanie prawego i lewego serca przez dojsie przez tętnicę udową prawą lub lewą, ewentualnie tętnicę ramienną

Tabela I. Dane kliniczne 37 chorych z PChN poddanych hemodializoterapii
Table I. Clinical data of 37 CKD patients undergoing hemodialysis

Dane	Podgrupa I n = 7	Podgrupa II n = 12	Podgrupa III n = 13	n = 9 Zmarli	n = 28 Żyjący	Grupa kontrolna
Wiek (lata)	45,83 ± 13,27	60,42 ± 12,10	61,60 ± 6,06	56,95 ± 13,43	61,25 ± 10,78	45,27 ± 11,6
Czas dializoterapii (mies.)	31,5 ± 11,5	41,7 ± 14,5	76,7 ± 15,1	38,79 ± 23,91	66,00 ± 39,11	

± odchylenie standardowe (*standard deviation*)

lub promieniową prawą lub lewą. Ogółem wykonano 40 koronarografii i 16 zabiegów przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*). Do kaniulacji używano cewników o średnicy F-5 lub F-6 (1,67–2,0 mm). Do oceny lewej tętnicy wieńcowej (LCA, *left coronary artery*) badanie wykonywano w pięciu podstawowych projekcjach: prawy przedni skos (RAO, *right anterior oblique*) 15–30 z doogonowym i dogłowym pochyleniem 25–35 oraz lewy przedni skos (LAO, *left anterior oblique*) 40–8 z pochyleniem dogłowym i doogonowym 25–35 oraz lewo-boczna LAO 90. Do oceny prawej tętnicy wieńcowej (RCA, *right coronary artery*) badanie wykonywano w dwóch projekcjach: LAO 50–60 i RAO 30, obydwie z pochyleniem dogłowym 25–35, ewentualnie dogłowa LAO 90. Do każdej projekcji użyto średnio 5 ml kontrastu. W zależności od rodzaju zmian stwierdzonych w naczyniach wieńcowych, zapadała decyzja odnośnie do sposobu dalszego leczenia. Za zwężenia nieistotne (klasa I), niepowodujące istotnego wzrostu oporu tętnicy, uznawano zmniejszenie średnicy światła naczynia o < 50% i pola przekroju światła o < 75%. Za zwężenie istotne (subkrytyczne, klasa II) uznawano zmniejszenie średnicy światła naczynia o 50–80%, a pola przekroju o 75–90%; za zwężenie krytyczne (klasa III) uznawano zmniejszenie średnicy światła o > 80%, a pola przekroju o > 90% [10]. Na podstawie stopnia zwężenia oraz morfologii i umiejscowienia zmian u 14 chorych podjęto decyzję o wykonaniu PTCA ze wszczepieniem stentów. Ogółem zaimplantowano pięć stentów BX Sonic, dwa stenty FlexMaster, dwa stenty Mustang i po jednym Medtronic S 670, Chopin, Express, RX Driver, Inva-stent Volo oraz dwa Endeavor RX i jeden Cypher, uwalniające zotarolimus (Endeavor[®]) i sirolimus (Cypher[®]). W trakcie zabiegu każdy chory otrzymywał od 4000 do 7000 jednostek heparyny dożylnie i 0,2 mg nitrogliceryny bezpośrednio do naczyń wieńcowych. Po zabiegu u wszystkich włączano leczenie przeciwkrzepliwe.

Badanie echokardiograficzne wykonywano za pomocą aparatu Sonos 1000S firmy Helwett Packard głowicą 3,5 MHz zgodnie z obowiązującymi standardami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) i standardami *American Heart Association* (AHA) z 1997 r. Badanie wykonywał zawsze ten sam echokardiografista. W ocenie przyjmowane były średnie z trzech cykli serca. Masę mięśnia lewej komory wyliczano według formuły Devereux.

Dwudziestoczterogodzinny pomiar ciśnienia tętniczego przeprowadzono z użyciem aparatu Space-Labs 9022207 z pomiarami co 30 minut. Za okres

dzienny przyjęto czas pomiędzy 6.00 a 22.00, za okres nocny czas od 22.00 do 6.00. Na podstawie wyników rejestracji obliczono średnie wartości dobowe, dzienne i nocne dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, nocny i dzienny spadek w procentach, a także zmienność ciśnienia tętniczego. Wyliczono także wartość ciśnienia tętna.

Stężenie tlenu azotu w surowicy ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) oznaczano metodą immunoenzymatyczną EIA (*enzyme immunoassay*) firmy R&D.

Stężenie w surowicy mocznika, kreatyniny, hemoglobiny (Hb), białka całkowitego, albumin, iPTH, wapnia, fosforanów, cholesterolu, trójglicerydów oznaczano rutynowo, stosując komercyjne testy diagnostyczne.

Analiza statystyczna dotyczyła porównań i zależności badanych cech. Porównania badanych cech realizowano w grupach chorych za pomocą analizy wariancji. Po stwierdzeniu różnic w grupach traktowanych łącznie użyto testu Newmana-Keulsa, dla porównań w parach oraz dodatkowo użyto testu t-Studenta w celu stwierdzenia, gdzie średnie wartości cech są mniejsze. Przyjęto poziom istotności $p = 0,05$. Współzależność cech badana była za pomocą współczynnika korelacji Pearsona.

Wyniki

Wyniki badania koronarograficznego prezentują się następująco: u 7 chorych (podgrupa I) lewa tętnica wieńcowa (LTW), prawa tętnica wieńcowa (PTW), główna okalająca (GO) i główna prawa zstępująca (GPZ) były prawidłowe; u 12 chorych (podgrupa II) występowały tylko istotne hemodynamicznie zwężenia badanych tętnic wieńcowych: GPZ $62,2 \pm 33,62\%$; GO $66,45 \pm 37,54\%$; PTW $59,75 \pm 39,11\%$; u 18 chorych (podgrupa III) występowały istotne hemodynamicznie zwężenia i zwapienia badanych tętnic wieńcowych: GPZ $20,2 \pm 2,8\%$; CO $62,0 \pm 37,68\%$; PTW $58,0 \pm 30,33\%$.

Stosując analizę wariancji jednoczynnikowej, porównywano w trzech podgrupach chorych obecne zmiany hemodynamiczne w badanych tętnicach wieńcowych i czas leczenia dializacyjnego: GPZ $p < 0,0009$; GO $p < 0,0009$; PTW $p < 0,009$; czas HD $p < 0,01$.

Stosując test Newmana-Keulsa wykazano istotne statystycznie różnice między podgrupami: dla zmian w GPZ pomiędzy podgrupą I a podgrupą III $p < 0,006$; pomiędzy podgrupą II a podgrupą III $p < 0,01$. Dla zmian w GO pomiędzy podgrupą I a podgrupą II $p < 0,002$; pomiędzy podgrupą I a podgrupą III $p < 0,001$. Dla zmian w PTW

Tabela II. Wyniki badania echokardiograficznego u 37 chorych z PChN poddanych hemodializoterapii
Table II. Echocardiographic examinations in 37 CKD patients undergoing hemodialysis

Badane wartości	n = 7	n = 12	n = 18	n = 9	n = 28	Grupa kontrolna
LVM [g]	305,43 ± 101,36*	328,48 ± 113,20*	355,43 ± 101,19*	368,23 ± 141,56*	286,30 ± 121,82*	196,55 ± 58,67
RWT	0,52 ± 0,11*	0,53 ± 0,09*	0,54 ± 0,09*	0,55 ± 0,09*	0,51 ± 0,09*	0,41 ± 0,06
IVS [cm]	1,31 ± 0,37*	1,25 ± 0,18*	1,38 ± 0,20*	1,38 ± 0,15*	1,28 ± 0,28*	0,94 ± 0,13
PW [cm]	1,25 ± 0,27*	1,28 ± 0,28*	1,35 ± 0,30*	1,35 ± 0,30*	1,18 ± 0,12*	0,99 ± 0,16
LVEDV [cm]	4,83 ± 0,66	4,28 ± 0,72	4,37 ± 0,51	4,97 ± 0,48	4,17 ± 0,41	4,80 ± 0,50
LVESV [cm]	3,53 ± 0,73	3,45 ± 0,43	3,85 ± 1,31	3,75 ± 1,52	3,63 ± 1,13	3,24 ± 0,42
EF (%)	48,42 ± 22,35*	47,57 ± 9,77*	53,20 ± 10,54*	48,82 ± 11,1*	56,69 ± 13,3*	62,2 ± 6,8
LVFS (%)	26,48 ± 9,96*	23,61 ± 9,51*	23,33 ± 8,45*	20,24 ± 9,13*	24,08 ± 11,61*	33,8 ± 4,9
LVESV [ml/m ²]	59,10 ± 31,79*	85,81 ± 31,79*	88,98 ± 80,21*	78,16 ± 65,21*	80,95 ± 51,40*	26,39 ± 11,66
LVEDV [ml/m ²]	134,30 ± 43,91*	124,84 ± 53,93*	126,60 ± 50,68*	128,67 ± 48,18*	111,99 ± 59,56*	54,03 ± 15,68
E [cm/s]	84,72 ± 30,96	71,94 ± 27,99*	73,28 ± 29,94*	75,18 ± 19,84*	69,89 ± 26,74*	88,5 ± 13,9
A [cm/s]	82,51 ± 25,46*	82,78 ± *	82,29 ± 27,74	81,35 ± 25,74	83,60 ± 23,66*	73,4 ± 10,5
E/A	1,02 ± 0,49*	0,86 ± 0,54*	0,89 ± 0,12*	0,92 ± 0,13*	0,83 ± 0,62*	1,24 ± 0,28
IVRT [ms]	109,03 ± 26,59*	116,90 ± 27,65*	125,54 ± 34,26*	128,23 ± 30,12*	125,84 ± 34,62*	88,9 ± 13,9

± odchylenie standardowe (standard deviation)

*p < 0,05

między podgrupą I a podgrupą II p < 0,01; pomiędzy podgrupą I a podgrupą III p < 0,009. Dla czasu leczenia dializacyjnego pomiędzy podgrupą I a podgrupą III p < 0,008; pomiędzy podgrupą II a podgrupą III p < 0,01.

Porównując zmiany w podgrupie I (9 chorych, którzy zmarli) do zmian w podgrupie II (28 chorych żyjących) wykazano następujące różnice: zmiany w LTV w podgrupie I wynosiły 6,8%, w podgrupie II zmian nie wykazano. Zmiany w GPZ w podgrupie I wynosiły 49,27 ± 39,22%, w podgrupie II 34,44 ± 35,03%. Zmiany w GO w podgrupie I wynosiły 60,0 ± 58,33 %, w podgrupie II 49,95 ± 44,98%. Zmiany w PTW w podgrupie I wynosiły 60,0 ± 58,33 %, w podgrupie II 45,45 ± 42,25 %.

Wykazano istotnie statystycznie różnice (p < 0,05) w zaawansowaniu zmian w tętnicach wieńcowych: GPZ, GO i PTW pomiędzy podgrupą I a II.

Wyniki badania echokardiograficznego w trzech podgrupach chorych przedstawiono w tabeli II. W tabeli II przedstawiono również wyniki badania echokardiograficznego u 9 chorych, którzy zmarli, i u 28 żyjących. W tabeli III przedstawiono wyniki 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego. W tabeli IV przedstawiono wyniki badań laboratoryjnych.

Uzyskano następujące korelacje: pomiędzy zmianami w tętnicy GO a wartością EF r = -0,77 (p < 0,05), pomiędzy zmianami w PTW a zmianami w GPZ r = -0,86 (p < 0,05), pomiędzy wiekiem cho-

Tabela III. Wartości ciśnienia tętniczego u 37 chorych z PChN poddanych hemodializoterapii

Table III. Blood pressure values in 37 patients with CKD undergoing hemodialysis

Badane wartości	Wartości u 37 chorych	Grupa kontrolna
SBP średnie [mm Hg]	148,45 ± 10,56*	116,5 ± 7,7
DBP średnie [mm Hg]	92,35 ± 8,58*	69,2 ± 5,2
SBP dzienne [mm Hg]	149,15 ± 9,94*	120,3 ± 8,0
DBP dzienne [mm Hg]	91,35 ± 8,53*	73,8 ± 6,7
SBP nocne [mm Hg]	142,15 ± 16,43*	108,1 ± 8,3
DBP nocne [mm Hg]	87,00 ± 10,59*	61,1 ± 6,2
Zmienność SBP (%)	5,08 ± 4,58*	10
Zmienność DBP (%)	6,08 ± 5,74*	10
Ciśnienie tętna [mm Hg]	56,10 ± 6,44*	47,3 ± 23,45
MAP [mm Hg]	111,05 ± 8,78*	84,9 ± 11,31

± odchylenie standardowe (standard deviation)

*p < 0,05

rych a wartością EF r = -0,96 (p < 0,05), pomiędzy stężeniem NO a zmianami w PTW = -0,99 (p < 0,05), pomiędzy stężeniem NO a czasem dializ r = -0,96 (p < 0,05), pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego a wartością EF r = -0,95 (p < 0,05), pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego a grubością PM r = 0,97 (p < 0,05), pomiędzy zmianami w GO a wartością EF r = -0,79 (p < 0,05).

Tabela IV. Wyniki badań laboratoryjnych u 37 chorych z PChN poddanych hemodializoterapii
Table IV. Laboratory results in 37 CKD patients undergoing hemodialysis

Badane wartości	n = 37	n = 7	n = 12	n = 18	n = 9	n = 28	Grupa kontrolna
Tlenek azotu [nmpl/ml]	75,12 ± 38,54*	84,68 ± 39,50*	70,91 ± 39,26*	45,90 ± 17,06*	78,57 ± 40,24*	65,93 ± 33,96*	109,1 ± 14,4
Cholesterol [mg/dl]	193,52 ± 49,72	158,50 ± 41,46	202,62 ± 49,42	198,20 ± 49,95	182,24 ± 63,93	197,93 ± 44,22	160,1 ± 34,50
Trójglicerydy [mg/dl]	203,60 ± 87,92*	199,56 ± 81,39*	214,91 ± 104,23*	175,57 ± 22,55*	177,11 ± 56,74*	213,68 ± 96,48*	135,9 ± 25,6
Hemoglobina [g/dl]	11,0 ± 2,5*						14,8 ± 2,8
Mocznik [mg/dl]	129,00 ± 11,5*						15,11 ± 1,2
Kreatynina [mg/dl]	11,05 ± 2,1+						1,1 ± 0,5

± odchylenie standardowe (standard deviation)

*p < 0,05

Dyskusja

Choroba niedokrwienna serca, wynikająca z kalkifikacji naczyń krwionośnych, występuje u około 40% chorych z przewlekłą chorobą nerek, a u chorych dializowanych średnio u 83%; jej nasilenie zmienia się wraz z wiekiem chorych [7]. U młodych chorych w wieku 15–30 lat zwapnienia w naczyniach wieńcowych występują u 30%, u chorych w wieku 40–50 lat u 50%, a u pacjentów powyżej 50. roku życia aż u 80% [10]. Choroba tętnic wieńcowych jest najczęstszą przyczyną niewydolności serca, poprzez progresję zaburzeń czynności lewej komory i upośledzenie funkcji śródbłonna naczyniowego. Obserwuje się zmniejszone uwalnianie tlenu azotu i prostacykliny, a zwiększone uwalnianie czynników toksycznych dla serca, jak endotelina i angiotensyna II. Zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego powodują kurcz naczyń, proliferację i migrację komórek mięśni gładkich naczyń, odkładanie się lipidów w ścianie naczyniowej i w końcu pęknięcie blaszki miażdżycowej, zakrzepicę i obturację naczynia.

W diagnostyce choroby niedokrwiennej uznany złotym standardem jest koronarografia, którą w badaniach własnych wykonano u 37 chorych [11]. Wykazanie obecności zwapnień w ścianie tętnic wieńcowych jest bezpośrednim dowodem obecności procesu miażdżycowego, a określenie rozległości zmian wnosi pośrednie informacje na temat jego zaawansowania.

Analizując występujące zmiany w badaniu koronarograficznym u czterech chorych, wykazano obecność zmian w czterech naczyniach, u 15 chorych zmiany w trzech naczyniach, u 6 chorych zmiany w dwóch naczyniach; istotne hemodynamicznie zmiany w jednym naczyniu występowały u pięciu chorych. Największe zaawansowanie zmian obejmowało GO, zmiany w GPZ i PTW były porównywalne. Zmiany w LTW występowały u czterech chorych

i tylko u dwóch chorych były istotne hemodynamicznie. Zwężenie pnia LTW wiąże się z bardzo złym rokowaniem, ponieważ tętnica ta zaopatruje około 80% wolnej ściany lewej komory serca, koniuszka i przegrody międzykomorowej.

Zabieg koronarografii w siedmiu przypadkach był wykonywany planowo przed przeszczepieniem nerki. Chorzy nie zgłaszali dolegliwości bólowych w klatce piersiowej, klasa CCS wynosiła 1. W trzech przypadkach wszczepiono stenty do GPZ i do PTW.

Koronarografię u 16 chorych wykonano w trybie przyspieszonym, wskazaniem do zabiegu były przemijające bóle w klatce piersiowej; klasa CCS u tych chorych wynosiła 2. Wszczepiono 8 stentów do GO i PTW. U 14 chorych wskazaniem do koronarografii były silne dolegliwości bólowe w klatce piersiowej. Wykonano dwa zabiegi pomostowania (CABG, *coronary artery bypass graft*), wszczepiono 7 stentów do GO, PTW i GPZ, dwóch chorych zakwalifikowano do operacji zastawki aortalnej; klasa CCS u tych chorych wynosiła 2/3.

Występujące zmiany w tętnicach wieńcowych podzielono umownie, w zależności od rodzaju i nasilenia zmian.

U siedmiu chorych (19%) nie wykazano zmian w tętnicach wieńcowych. Chorzy ci byli istotnie młodsi i krócej dializowani, w porównaniu do chorych, u których występowały istotne zmiany w naczyniach wieńcowych. Wskazaniem do wykonania badania było przygotowanie do przeszczepu nerki. Mimo iż chorzy nie zgłaszali żadnych dolegliwości bólowych, to dwóch z nich zmarło nagle z powodu zatrzymania krążenia. U jednego z tych chorych stwierdzano obecność mostka mięśniowego w gałęzi międzykomorowej przedniej, zamykającego światło skurczu do 70%.

U 30 pacjentów (81%) wykazano obecność hemodynamicznie istotnych zmian w badanych tętnicach wieńcowych. U 12 chorych występowały tylko

istotne hemodynamicznie zwężenia badanych naczyń. U dwóch, spośród 12 chorych, występowała choroba trójnaczyńowa, u pozostałych obserwowano krytyczne zwężenia poszczególnych naczyń. Największe zaawansowanie zmian występowało w GO i wykazywało kliniczną zależność ze stopniem nasilenia dolegliwości dławicowych. U trzech chorych na cukrzycę stwierdzano całkowitą niedrożność GO. W czasie badań u siedmiu chorych z tej grupy wystąpił zawał serca, u dwóch udar mózgu, a jeden chory zmarł z powodu nagłego zatrzymania krążenia. Chorzy ci byli istotnie statystycznie starsi i dłużej dializowani od pacjentów, u których nie występowały zmiany w naczyniach wieńcowych.

U pozostałych 18 chorych obserwowano większe zaawansowanie zmian w postaci istotnych hemodynamicznie zwężeń z towarzyszącymi zwapnieniami tętnic wieńcowych. W tej grupie chorych największe zaawansowanie zmian występowało również w GO i podobnie wykazano kliniczną zależność ze stopniem nasilenia dolegliwości wieńcowych. Wykazano także dodatnią korelację pomiędzy zmianami występującymi w GPZ a zmianami w PTW. U jednego chorego dodatkowo występowały zwapnienia tętnic osierdzia. W czasie prowadzonej obserwacji u ośmiu chorych z tej grupy wystąpił zawał serca, u jednego udar mózgu, sześciu zmarło z powodu nagłego zatrzymania krążenia. Chorzy, u których obserwowano równocześnie zwężenia i zwapnienia w rzucie tętnic wieńcowych, byli najstarsi i najdłużej dializowani wśród wszystkich badanych.

Porównując grupę chorych żyjących i grupę chorych zmarłych, w czasie 24-miesięcznej obserwacji, wykazano, iż chorzy, którzy zmarli, byli istotnie starsi i dłużej dializowani. Występowały u nich istotne hemodynamicznie zmiany w GO i w PTW. Analiza wyników badań koronarograficznych wykazała, że największe nasilenie zmian u chorych z PChN występowało w GO. Badania Gziut [12] oraz Han i wsp. [13] wykazały natomiast, że w populacji chorych bez PChN największe zmiany występowały w LTW, GPZ i PTW. Interpretacja występujących różnic jest bardzo trudna. Badaniem nieinwazyjnym w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca jest echokardiografia. W chorobie niedokrwiennej serca występują zaburzenia napływu mitralnego o charakterze opóźnionej relaksacji.

W badaniach własnych obserwowano istotne obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory, wydłużony czas trwania rozkurczu izowolumetrycznego, podwyższony stosunek fali E/A, zwiększenie objętości końcowo-rozkurczowej i końcowo-skurczowej lewej komory. U 15 chorych występowała hipokineza przegrody międzykomorowej, ściany dolnej i koniuszka,

a w trzech przypadkach akineza przedniej ściany lewej komory i koniuszka serca. Zmiany te w 11 przypadkach były prawdopodobnie związane z wystąpieniem zawału serca. Zwapnienia zastawki mitralnej i aortalnej występowały u ośmiu chorych spośród grupy 18, u których w badaniu koronarograficznym stwierdzano zwężenia i zwapnienia naczyń wieńcowych.

Wyniki wykonanych badań echokardiograficznych potwierdzają obserwacje wielu autorów, którzy wskazują na istotną rolę choroby wieńcowej w rozwoju niewydolności serca związanej z przerostem lewej komory [14]. U wszystkich badanych chorych występował istotny przerost lewej komory serca. Wyniki badań własnych wykazały u 10 chorych (27%) przerost koncentryczny i u 27 (73%) przerost ekscentryczny lewej komory serca. Podobne obserwacje poczynili Tucker i wsp. [15], Kunz i wsp. [16], którzy spostrzegali zarówno przerost koncentryczny, jak i ekscentryczny lewej komory serca u badanych chorych z przewlekłą chorobą nerek. Zdaniem przytoczonych autorów przerost koncentryczny lewej komory jest czynnikiem prognostycznie złym, co potwierdziły badania prospektywne, wykazujące większą częstość epizodów sercowo-naczyniowych u chorych z przerostem koncentrycznym, niż w przypadku przerostu ekscentrycznego. Wyniki badań Framingham dowodzą, że ryzyko nagłego zgonu i innych epizodów krążeniowych rośnie proporcjonalnie do masy mięśnia lewej komory, przy czym zależność ta wzrasta, kiedy masa mięśnia przekracza 140 g/m (indeksowana według wzrostu chorego) [17]. W badaniu Framingham względne ryzyko nagłego zgonu wynosiło 1,7 dla przyrostu masy mięśnia lewej komory o każde 50 g/m [17].

W badaniach własnych masa lewej komory była największa u 18 chorych z równoczesnymi zwężeniami i zwapnieniami w tętnicach wieńcowych. Porównując wyniki badania echokardiograficznego w grupie chorych zmarłych i żyjących, przerost lewej komory był istotnie silniej zaznaczony wśród chorych zmarłych. Obserwacja ta potwierdza wyniki badań innych autorów, którzy przerost lewej komory serca uznają za niezależny czynnik ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród chorych z niewydolnością nerek [14–16]. Uzyskane w badaniach korelacje między masą lewej komory serca, frakcją wyrzutową lewej komory a zmianami w badanych tętnicach wieńcowych w grupie chorych zmarłych potwierdzają obserwacje tych autorów, którzy wykazują wpływ choroby niedokrwiennej serca na progresję przerostu lewej komory.

Analiza wyników uzyskana w badaniach potwierdza w pełni przytoczone obserwacje dotyczące wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych

i nagłych zgonów obserwowanych w przypadkach zwiększonej masy lewej komory i jej dysfunkcji skurczowo-rozkurczowej. U wszystkich bowiem badanych chorych masa mięśnia lewej komory znacznie przekraczała wartości uznane za prawidłowe, a aż 24% chorych zmarło wśród powikłań sercowo-naczyniowych w czasie 2-letniej obserwacji.

Analizując badaną populację chorych pod względem czynników ryzyka choroby wieńcowej, stwierdzono obecność nadciśnienia tętniczego aż u 34 chorych (92%). Wartości ciśnienia tętniczego nie różniły się istotnie w trzech badanych grupach. Podobnie wartości ciśnienia tętniczego były porównywalne w grupie chorych żyjących i u zmarłych. Nadciśnienie tętnicze odgrywa główną rolę w patogenezie przerostu lewej komory serca. Aż u 70% chorych dializowanych z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się przerost mięśnia lewej komory [18]. Długotrwały wzrost oporu naczyniowego, będący konsekwencją przewlekłego nadciśnienia tętniczego, jest procesem adaptacyjnym, prowadzącym do przerostu i do przebudowy mięśnia sercowego. Nadciśnienie tętnicze jest udokumentowanym, istotnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej serca.

Wczesnym wykładnikiem miażdżycy u chorych dializowanych jest upośledzenie rozkurczu naczyń, zależnego od funkcji śródbłonna [19]. Tlenek azotu jest związkiem o silnych właściwościach przeciwmiażdżycowych. U chorych z przewlekłą chorobą nerek dimetyloarginina akumuluje się, hamując syntezę tlenu azotu. Uważa się, że u chorych hemodializowanych stężenie dimetyloargininy wiąże się z zaawansowaniem choroby miażdżycowej, jak również stanowi czynnik predykcyjny umieralności sercowo-naczyniowej [20].

Tlenek azotu produkowany jest w różnych tkankach organizmu przez komórki śródbłonna i pełni znaczące funkcje w regulacji wielu procesów biologicznych. Mechanizm działania tlenu azotu jest zróżnicowany. Fizjologicznie najważniejszym działaniem tego rodnika jest aktywacja cyklicznej guanylanowej i wzrost wytwarzania cyklicznego GMP, który — syntetyzowany w niewielkich ilościach — odgrywa zasadniczą rolę w rozkurczu naczyń krwionośnych, a także ma właściwości przeciwwązkowe i antyproliferacyjne. Tlenek azotu jest potencjalnym modulatorem układu proteolitycznego, może wpływać przeciwnie na ekspresję PAI-1 w komórkach śródbłonna, w zależności, czy jest generowany endo- czy egzogenne [21]. Wynika to z lokalizacji pochodzącego z różnych źródeł tlenu azotu na terenie komórki i z odmiennego działania na kinazy mitogenne [21]. Egzogenne tlenek azotu aktywuje szlak zależny od cGMP, który prowadzi do zahamowania ekspresji PAI-1 w komórkach śródbłonna.

Z kolei stymulowana przez TNF-alfa (*tumor necrosis factor alfa*) aktywacja ekspresji PAI-1 zachodzi za pośrednictwem indukowanej syntazy tlenu azotu i w ten sposób — generowany endogenne tlenek azotu — zwiększa ekspresję PAI-1. Wzmocniona aktywność fibrynolityczna, wywołana wysokim poziomem PAI-1, zaburza homeostazę naczyniową i może przyczyniać się do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [21].

Wyniki badań własnych wykazują, że stężenie tlenu azotu było istotnie obniżone u wszystkich badanych chorych. Najniższe wartości występowały u chorych z równoczesnymi zwężeniami i zwapnieniami tętnic wieńcowych, jak również u chorych, którzy zmarli w czasie obserwacji. Wykazana korelacja pomiędzy stężeniem tlenu azotu a zmianami w prawej tętnicy wieńcowej pośrednio potwierdza, że zmniejszone wytwarzanie tego związku przyczynia się do rozwoju niekorzystnych zmian w naczyniach tętniczych. Uzyskana w badaniach korelacja pomiędzy stężeniem tlenu azotu a czasem leczenia hemodializacyjnego sugeruje, że — w miarę wydłużania czasu leczenia dializacyjnego — dochodzi do uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, obniżenia stężenia tlenu azotu i rozwoju zmian w naczyniach tętniczych.

Wysokie stężenie cholesterolu we krwi, a zwłaszcza cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low density lipoproteins*) stanowi dobrze poznany czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy naczyń krwionośnych. Wyniki badań przeprowadzonych w populacji chorych bez choroby nerek dostarczyły przekonujących danych, które dowodzą, iż zaburzenia lipidowe stanowią jedną z istotnych przyczyn rozwoju miażdżycy naczyń wieńcowych [22]. W grupie chorych z PChN nie przeprowadzono dotychczas badania oceniającego zależność pomiędzy chorobą naczyń na tle miażdżycowym a zaburzeniami lipidowymi. Badania retrospektywne prowadzone u chorych z PChN wykazywały związek pomiędzy niskim stężeniem cholesterolu we krwi a zwiększoną śmiertelnością chorych hemodializowanych [23]. Związek ten wyjaśniany jest obecnością niedożywienia i stanu zapalnego, które wtórnie wiodą do zmniejszenia stężenia cholesterolu [24]. Po dokonaniu korekty uzyskanych wyników w stosunku do wartości albumin w surowicy zależność pomiędzy stężeniem cholesterolu a śmiertelnością była słabsza [24]. Iskei i wsp. [25] wykazali, że u chorych bez cech niedożywienia wysokie stężenie cholesterolu we krwi było czynnikiem predykcyjnym wyższej śmiertelności. Wyniki badań wielu autorów podkreślają, że hiperlipidemia, a szczególnie wysokie stężenie cholesterolu frakcji

LDL, wpływa na progresję kalcyfikacji naczyń wieńcowych [26–28].

W badaniach własnych stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego i trójglicerydów było podwyższone w stosunku do wartości uzyskanych w grupie kontrolnej. Nie wykazano istotnych różnic w stężeniu badanych parametrów w grupie chorych bez zmian w naczyniach wieńcowych, w porównaniu do chorych tylko ze zwężeniami badanych naczyń i do chorych ze zwężeniami i zwapnieniami naczyń wieńcowych. Uzyskano natomiast ujemną korelację pomiędzy stężeniem w surowicy cholesterolu całkowitego a frakcją wyrzutową lewej komory oraz dodatnią korelację pomiędzy stężeniem cholesterolu a grubością przegrody międzykomorowej w grupie chorych z równoczesnymi zwężeniami i zwapnieniami tętnic wieńcowych. Uzyskane zależności pośrednio mogą potwierdzać udział zaburzeń gospodarki lipidowej w patogenezie powikłań sercowo-naczyniowych u badanych chorych.

Wśród chorych z przewlekłą chorobą nerek pierwszym objawem miażdżycy naczyń wieńcowych jest w 50% przypadków nagły zgon sercowy. Dlatego też, wczesna diagnostyka jest podstawowym elementem postępowania mającego na celu zmniejszenie śmiertelności występującej w przebiegu choroby naczyń wieńcowych u chorych z niewydolnością nerek.

Streszczenie

Wstęp Choroba niedokrwienna serca występuje u około 70% chorych dializowanych i jest główną przyczyną śmiertelności w tej grupie chorych. Celem pracy była ocena zmian w naczyniach wieńcowych w oparciu o badanie koronarograficzne oraz próba odpowiedzi na pytanie, czy czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak przerost lewej komory serca, naciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe mają wpływ na rozwój choroby niedokrwiennej serca u hemodializowanych chorych.

Materiał i metody U 37 hemodializowanych chorych wykonano koronarografię, echokardiografię, 24-godzinny pomiar naciśnienia tętniczego, wykonano podstawowe badania laboratoryjne oraz oznaczano stężenie tlenu azotu. Chorych podzielono na trzy podgrupy, w zależności obecności i rodzaju występowania zmian w tętnicach wieńcowych: u 7 chorych zmian nie wykazano, u 12 występowały zwężenia, u 18 istotne hemodynamiczne zwężenia i zwapnienia tętnic. Wykazano istotne statystycznie różnice między grupami.

Wyniki W badaniu echokardiograficznym u wszystkich chorych wykazano istotny przerost lewej komory serca oraz upośledzenie jej funkcji skurczowo-rozkurczowej. Naciśnienie tętnicze występowało u 30 chorych (81%). Wartości ciśnienia tętniczego nie różniły się w poszczególnych podgrupach. Stężenie tlenu azotu było najniższe u chorych ze zwężeniami i zwapnieniami tętnic wieńcowych. Stężenie cholesterolu i trójglicerydów było podwyższone w stosunku do wartości grupy kontrolnej, nie wykazano różnic w stężeniu badanych parametrów w trzech podgrupach chorych.

Wnioski Uzyskane korelacje pomiędzy zmianami w tętnicach wieńcowych a parametrami echokardiograficznymi, pomiędzy stężeniem cholesterolu a parametrami echokardiograficznymi, pomiędzy stężeniem tlenu azotu a zmianami w tętnicach wieńcowych i czasem dializ, pomiędzy parametrami echokardiograficznymi a wartościami ciśnienia tętniczego wskazują pośrednio na udział uznanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na występowanie choroby niedokrwiennej serca.

słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, hemodializa, choroba niedokrwienna serca

Naciśnienie Tętnicze 2013, tom 17, nr 2, strony: 175–183

Piśmiennictwo

1. Parfrey P.S. Cardiac disease in dialysis patients, diagnostics, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 (supl. 4): 39.
2. London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P. i wsp. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1713.
3. London G.M., Guerin A.P., Pannier B. i wsp. Large artery structure and function in hypertension and end-stage renal disease. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1931.
4. London G.M., Guerin A.P., Marchais S. i wsp. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1731–1740.
5. Green D., Roberts P., New D. i wsp. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in depth review. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 57: 921–929.
6. Eddington H., Sinha S., Karla P. Vascular calcification in chronic kidney disease: a clinical review. *J. Ren. Care* 2009; 35 (supl. 1): 45–50.
7. Raggi P., Boulay A., Chasan-Taber S. i wsp. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 695–701.
8. Matsuoka M., Iseki K., Tamashiro M. i wsp. Impact of high coronary artery calcification score (CACs) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin. Exp. Nephrol.* 2004; 8: 54–58.
9. Patchey W., Hawley C., Johnson D. i wsp. Multimodality vascular imaging in CKD: divergence of risk between measured parameters. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 10: 1–9.

10. Lim M.J., White Ch.J. Coronary angiography is the gold standard for patients with significant left ventricular dysfunction. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2013; 55: 2–6.
11. Gziut A.L. Comparative analysis of atherosclerotic plaque distribution in the left main coronary artery and proximal segments of left anterior descending and left circumflex arteries in patients qualified for percutaneous coronary angioplasty. *Ann. Acad. Med. Stetin* 2006; 52: 51–62.
12. Han S.H., Puma J., Garcia-Garcia H.M. i wsp. Tissue characterisation of atherosclerotic plaque in coronary artery bifurcation: an intravascular ultrasound radiofrequency data analysis in humans. *EuroIntervention* 2010; 6: 313–320.
13. Ventura J.E., Tavella N., Romero C. i wsp. Aortic valve calcification is an independent factor of left ventricular hypertrophy in patients on maintenance hemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1795.
14. Tucker B., Fab F., Giles M. i wsp. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 724.
15. Kunz K., Dimitrov Y., Muller S. Uremic cardiomyopathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13 (supl. 4): 39.
16. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. i wsp. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *New Engl. J. Med.* 1990; 322: 1561.
17. Agarwal R. Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients — past lessons and future opportunities. *Kidney Int.* 2005; 67: 1.
18. Annuk M., Zilmer M., Fellstrom B. Endothelium-dependent vasodilatation and oxidative stress in chronic renal failure: impact on cardiovascular disease. *Kidney Int. Suppl.* 2003; 84: 50–53.
19. Kajimoto H., Kai H., Aoki H. i wsp. Inhibition of eNOS phosphorylation mediates endothelial dysfunction in renal failure: New effect of asymmetric dimethylarginine. *Kidney Int.* 2012; 81: 762–768.
20. Dobrian A.D. ADMA and NOS regulation in chronic renal disease: Beyond the old rivalry for l-arginine. *Kidney Int.* 2012; 81: 722–723.
21. Expert Panel Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486.
22. National Kidney Foundation: K: DOQI Clinical practice Guidelines for managing Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41 (supl. 3): s1.
23. Kalantar-Zadeh K., Block G., Humphreys M. H. i wsp. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003; 63: 793.
24. Iseki K., Yamazato M., Tozawa M. i wsp. Hypocholesterolemia is a significant predictor of Health in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 61: 1887.
25. Liu Y., Coresh J., Eustace J.A. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients. Role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291: 451.
26. Stompór T., Pasowicz M., Sułowicz W. i wsp. An association between coronary artery calcification score, lipid profile and selected marker of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 203–211.
27. Janicka L., Czekajka-Chebab E., Duma D. i wsp. Badanie niektórych czynników ryzyka kalcyfikacji naczyń wieńcowych u pacjentów leczonych dializą otrzewnową. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2006; 4: 314.