

Odpowiedzi na pytania znajdujące się w koszykach pytań egzaminacyjnych
ustnego etapu ubiegania się o stopień specjalisty kardiologa*

KOSZYK I. PYTANIE 91

Orzekanie o powrocie do pracy i aktywności fizycznej po zawale serca

dr hab. n. med. Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedrukowano za zgodą z: Filipiak K.J., Grabowski M. (red.). Repetytorium z kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego. Tom 1.
Via Medica, Gdańsk 2013: 372–374

Choroby układu sercowo-naczyniowego są nie tylko główną przyczyną zgonów, ale również jedną z ważniejszych przyczyn inwalidztwa. Stanowią przyczynę około 30% orzekanych przypadków niezdolności do pracy w Polsce [1].

Świeży zawał serca (AMI, *acute myocardial infarction*) bardzo często dotyka osób w okresie największej aktywności zawodowej, zmuszając ich do przerwania lub zmodyfikowania wykonywanej pracy. Szacuje się, że w Polsce pracę zawodową po zawale serca podejmuje jedynie około 60% pacjentów [2].

Zgodnie z ustawą z 5 grudnia 1996 roku wykonujący zawód lekarza są zobowiązani do badania stanu zdrowia, rozpoznawania chorób i zapobiegania im, leczenia i rehabilitacji chorych, udzielania porad lekarskich, a także wydawania opinii i orzeczeń lekarskich [3]. Orzeczenia wystawiane przez kardiologów lub lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej mogą dotyczyć minimalnej czasowej niezdolności do pracy lub skierowania na rehabilitację leczniczą [4]. Natomiast o niepełnosprawności, całkowitej niezdolności do pracy lub przyznaniu renty z ich tytułu orzekają specjalnie powołani lekarze orzecznicy [5, 6]. Przejście na rentę ma jednak swoje negatywne konsekwencje zarówno społeczne, jak i ekonomiczne. Powoduje między innymi zwiększenie obciążenia budżetu państwa, które wiąże się z wypłacaniem

świadczeń rentowych, leczeniem oraz rehabilitacją chorych.

Nie ma konkretnych przepisów ani wytycznych określających, kiedy pacjenci po AMI mogą wrócić do czynnej pracy zawodowej. W każdym przypadku decyzja powinna być podejmowana indywidualnie, po uwzględnieniu nie tylko stanu klinicznego, ale także obecności czynników psychospołecznych oraz rodzaju wykonywanej pracy. Inne postępowanie dotyczy pacjentów pracujących fizycznie, inne pracujących wyłącznie umysłowo. Kwalifikacja do podjęcia pracy powinna się odbywać na podstawie aktualnych wyników badań, takich jak koronarografia, echokardiografia czy próba wysiłkowa przeprowadzona po rehabilitacji. Uznaje się, że frakcja wyrzutowa lewej komory serca przekraczająca 50% oraz tolerancja wysiłku fizycznego w granicach 7–10 MET (*metabolic equivalent*), bez wysiłkowego niedokrwienia i złożonych zaburzeń rytmu serca, są podstawą do zakwalifikowania pacjenta do wykonywania pracy fizycznej. Wynik w granicach 5–7 MET pozwala na wykonywanie pracy biurowej oraz lekkiej pracy fizycznej [7].

Nie tylko zdrowie fizyczne wpływa na moment powrotu do pracy. Według niektórych badań prawie 1/4 pacjentów po AMI z uniesieniem odcinka ST nigdy nie wraca do pracy zawodowej. Częściej są to osoby starsze, pracujące fizycznie, o wykształceniu podstawowym lub średnim, które nie podjęły rehabilitacji kardiologicznej [8]. Także występowanie

*Uwaga! Wydawnictwo Via Medica przygotowało dwutomową monografię z wszystkimi publikowanymi odpowiedziami na pytania. Oba tomy tej monografii są dostępne w księgarni internetowej: www.ikamed.pl

depresji, zaburzeń lękowych oraz niska subiektywna ocena stanu zdrowia są niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi powrotu do aktywności zawodowej [9]. Każdy przypadek powinien być rozpatrywany indywidualnie, a decyzja o kwalifikacji do podjęcia pracy podejmowana po szczegółowej rozmowie z pacjentem, z uwzględnieniem jego indywidualnych potrzeb i preferencji.

Pierwszym krokiem na drodze każdego chorego po AMI do pełnej sprawności, zarówno zawodowej, jak i fizycznej, powinna być rehabilitacja kardiologiczna. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego „[...] wszyscy pacjenci wymagający hospitalizacji lub interwencji inwazyjnej po wystąpieniu ostrego incydentu niedokrwiennego powinni uczestniczyć w programie rehabilitacji kardiologicznej w celu poprawy rokowania poprzez zmianę stylu życia i zwiększenie stopnia przyjmowania przepisanych leków [...]” (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności B) [10]. Rehabilitacja obejmująca ćwiczenia fizyczne przyczynia się do poprawy funkcji śródbłonna, zwolnienia progresji zmian miażdżycowych oraz zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowych. Na podstawie wyników dotychczasowych metaanaliz wiadomo również, że wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o ponad 25% [11]. Kwalifikację do podjęcia wysiłku fizycznego, polegającą na wykonaniu maksymalnej próby wysiłkowej ograniczonej objawami, można bezpiecznie przeprowadzić już po 7–14 dniach od AMI z uniesieniem odcinka ST leczonym pierwotną przezskórną angioplastyką wieńcową. Alternatywą dla tego badania może być test 6-minutowego marszu [12]. Przy prawidłowym wyniku powyższych prób można podjąć decyzję o powrocie chorego do aktywności fizycznej. Poziom intensywności wykonywanych ćwiczeń zależy przede wszystkim od wieku chorego, jego aktywności przed AMI oraz rozległości uszkodzenia mięśnia sercowego w czasie niedokrwienia. Zalecany czas wykonywania ćwiczeń aerobowych zależy od charakterystyki klinicznej pacjentów. Pacjenci obciążeni małym ryzykiem zgonu mogą wykonywać aerobowy wysiłek fizyczny o umiarkowanej lub dużej intensywności przez 30 minut, 3–5 razy w tygodniu, jednak rodzaj, czas i intensywność wysiłku powinny być dostosowane do ich indywidualnych potrzeb [10]. Wyniki badań wskazują, że trening tego typu prowa-

dzony systematycznie przez 3 miesiące przyczynia się do zmniejszenia śmiertelności całkowitej o 30%, a śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych — o 35% [13]. Pacjentom obciążonym umiarkowanym lub dużym ryzykiem zgonu program treningowy należy ustalić indywidualnie, tak by wysiłek nie prowokował objawów niedokrwienia. Nawet w grupach pacjentów starszych, z wieloma obciążeniami klinicznymi, niewielki kontrolowany wysiłek wpływa na poprawę stanu klinicznego [10]. Skierowanie pacjenta na rehabilitację również jest skutecznym sposobem zapobiegania i/lub zmniejszania stopnia niezdolności do pracy.

Odrębnym zagadnieniem pozostaje kwestia ponownego podjęcia aktywności seksualnej po zawale serca. Według wytycznych *American Heart Association* niepowikłany AMI jest przeciwwskazaniem do odbywania stosunków płciowych przez co najmniej tydzień po incydencie. Okres ten wydłuża się o kilka dni, jeśli pacjent przeszedł przezskórną interwencję wieńcową oraz do 6–8 tygodni w przypadku pomostowania aortalno-wieńcowego [14]. U chorych nieleczonych długotrwale azotanami nie ma przeciwwskazań do stosowania farmakologicznych metod wspomaganie erekcji (inhibitory fosfodiesterazy typu 5: sildenafil, tadalafil, wardenafil).

Piśmiennictwo

1. Barwicka K., Krześniak H. Program rehabilitacji przedrentowej Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Zdr. Publ. 2002; 112: 516–519.
2. Turczyn-Jabłońska K., Waszkowska M. Przystosowanie do pracy osób po zawale serca — rozważania modelowe. *Medycyna Pracy* 2005; 56: 41–47.
3. Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry. DzU 1997 nr 28 poz. 152.
4. Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 22 lipca 2005 r. w sprawie orzekania o czasowej niezdolności do pracy. DzU 2005 nr 145 poz. 1219.
5. Ustawa z dnia 27 sierpnia 1997 r. o rehabilitacji zawodowej i społecznej oraz zatrudnianiu osób niepełnosprawnych. DzU 1997 nr 123 poz. 776 z późn. zm.
6. Ustawa z dnia 17 grudnia 1998 r. o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych. DzU 1998 nr 162 poz. 1118.
7. Szczeklik A., Tendera M. *Kardiologia*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009.
8. Isaaq K., Coudrot M., Sabry M.H. i wsp. Return to work after acute ST-segment elevation myocardial infarction in the modern era of reperfusion by direct percutaneous coronary intervention. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2010; 103: 310–316.
9. Waszkowska M., Szymczak W. Return to work after myocardial infarction: a retrospective study. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2009; 22: 373–381.
10. Perk J., De Backer G., Gohlke H. i wsp. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Car-

diology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1635–1701.

11. Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S. i wsp. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Med.* 2004; 116: 682–692.
12. Piepoli M.F., Corra U., Benzer W. i wsp. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section

of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2010; 17: 1–17.

13. Heran B.S., Chen J.M., Ebrahim S. i wsp. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 7: CD001800.
14. Levine G.N., Steinke E.E., Bakaeen F.G. i wsp. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Quality of Care and Outcomes Research. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 1058–1072.

KOSZYK I. PYTANIE 14

Diagnostyka rozkurczowej niewydolności serca

dr hab. n. med. Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedrukowano za zgodą z: Filipiak K.J., Grabowski M. (red.). Repetitorium z kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2013: 60–64

Rozkurczowa niewydolność serca, czyli niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HF-PEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) zwykle dotyczy pacjentów w podeszłym wieku, często osób otyłych, nieco częściej kobiet, u których częściej współwystępują takie choroby, jak nadciśnienie tętnicze czy migotanie przedsionków, rzadziej zaś stwierdza się chorobę wieńcową. Grupa chorych z HF-PEF charakteryzuje się lepszym rokowaniem niż pacjenci ze skurczową niewydolnością serca, czyli niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HF-REF, *heart failure with reduced ejection fraction*).

Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2012 roku, dotyczącymi diagnostyki i leczenia pacjentów z niewydolnością serca (HF, *heart failure*), rozpoznanie HF-PEF jest możliwe na podstawie stwierdzenia typowych objawów podmiotowych i przedmiotowych HF, które są konsekwencją nieprawidłowej budowy i/lub czynności serca. Jednocześnie należy zaznaczyć, że objawy HF często są niespecyficzne lub mogą nie występować we wczesnych stadiach HF-PEF oraz u chorych, którzy przyjmują leki diuretyczne, co może kompli-

kować rozpoznanie. Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe HF przedstawiono w tabeli 1.

Oprócz objawów klinicznych HF, niezbędnym kryterium do rozpoznania HF-PEF jest stwierdzenie prawidłowej lub tylko nieznacznie obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) serca przy obecności innych istotnych cech organicznej choroby serca (w postaci przerostu mięśnia lewej komory, powiększenia lewego przedsionka) i/lub cech dysfunkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory. Kryteria rozpoznania HF-PEF przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 1. Typowe podmiotowe i przedmiotowe objawy niewydolności serca

Objawy podmiotowe	Objawy przedmiotowe
Duszność	Podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych
Ortopnoe	Refluks wątrobowo-szyjny
Napadowa duszność nocna	Trzeci ton serca
Zmniejszenie tolerancji wysiłku	Przesunięcie w lewo uderzenia koniuszkowego
Zmęczenie	Szmer nad sercem Obrzęki wokół kostek

Tabela 2. Kryteria rozpoznania HF-PEF

Obecność typowych podmiotowych i przedmiotowych objawów HF

Prawidłowa lub nieznacznie obniżona LVEF

Obecność cech organicznej choroby serca (przerost mięśnia LV, powiększenie LA) i/lub dysfunkcji rozkurczowej mięśnia LV

HF-PEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) — niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca; HF (*heart failure*) — niewydolność serca; LA (*left atrium*) — lewy przedsionek; LV (*left ventricle*) — lewa komora; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory

Po ustaleniu klinicznych objawów HF w algorytmie diagnostycznym uwzględnia się wykonanie badania elektrokardiograficznego (EKG), ewentualnie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w EKG należy albo oznaczyć osoczowe stężenie peptydów natriuretycznych (peptydu natriuretycznego typu B [BNP, *B-type natriuretic peptide*] lub N-końcowego fragmentu BNP [NT-proBNP, *N-terminal pro brain natriuretic peptide*]), albo wykonać badanie echokardiograficzne (ECHO). Zależnie od czasu wystąpienia objawów HF (stopniowe narastanie *vs.* ostry początek) przyjmuje się różne wartości odcięcia stężeń peptydów natriuretycznych. Ich nieprawidłowe stężenia są wskazaniem do wykonania badania ECHO. Stwierdzenie prawidłowego zapisu EKG oraz prawidłowych stężeń peptydów natriuretycznych pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć HF jako przyczynę zgłaszanych przez pacjenta objawów. Wartości odcięcia stężeń peptydów natriuretycznych zależnie od dynamiki wystąpienia objawów HF przedstawiono w tabeli 3.

Przekłatkowe badanie ECHO jest podstawową metodą diagnostyczną HF, gdyż pozwala nie tylko potwierdzić rozpoznanie, ale jednocześnie zidentyfikować jej przyczynę, co umożliwi włączenie odpowiedniej terapii. Stwierdzenie prawidłowej lub tylko nieznacznie obniżonej EF jest jednym z kryteriów rozpoznania HF-PEF. Należy przy tym zaznaczyć, że nie ma jednoznacznie ustalonej wartości EF, która odpowiadałaby nieznacznie obniżonej EF. Według wytycznych ESC dotyczących HF wartość $EF \leq 35\%$ uznaje się za wyraźnie nieprawidłową (jako kryterium włączenia pacjentów z HF-REF w większości randomizowanych badań klinicznych). Jednocześnie autorzy wytycznych zwracają uwagę, że w nowszych badaniach klinicznych za kryterium HF-REF przy-

Tabela 3. Wartości odcięcia stężeń peptydów natriuretycznych zależnie od dynamiki objawów niewydolności serca

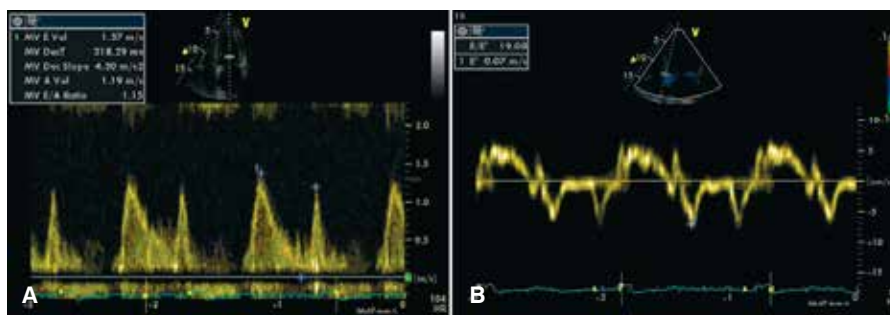
Peptyd natriuretyczny	Wartości odcięcia stężeń peptydów natriuretycznych	
	Ostry początek objawów	Powolne narastanie objawów
BNP [pg/ml]	100	35
NT-proBNP [pg/ml]	300	125
MR-proANP [pg/ml]	120	–

BNP (*B-type natriuretic peptide*) — peptyd natriuretyczny typu B; NT-proBNP (*N-terminal pro brain natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; MR-proANP (*mid-regional pro-atrial natriuretic peptide*) — środkowy fragment peptydu natriuretycznego typu A

mowano $EF \leq 40-45\%$, zaś zachowaną EF definiują jako EF powyżej 50%. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Echokardiograficznego z 2009 roku, dotyczącymi diagnostyki dysfunkcji rozkurczowej, za punkt odcięcia EF przyjmuje się wartość 45%. Zaburzenia funkcji rozkurczowej najczęściej towarzyszą zaburzeniom funkcji skurczowej. Stwierdzenie nieprawidłowości w obrębie serca, tj. przerostu mięśnia lewej komory, powiększenia lewego przedsionka i/lub dysfunkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory serca, jest podstawą rozpoznania HF-PEF.

Podstawą echokardiograficznej oceny dysfunkcji rozkurczowej są pomiary parametrów: napływu mitralnego techniką dopлера pulsacyjnego (prędkości maksymalnej fali wczesnego napływu w rozkurczu, czyli fali E, oraz prędkości maksymalnej fali napływu przedsionkowego w rozkurczu — fali A; następnie określa się stosunek wartości fali E/A [ryc. 1], a także czasu deceleracji [DT, *deceleration time*] fali E oraz czasu trwania fali A) oraz wczesnorozkurczowych prędkości miokardialnych techniką dopлера tkanekowego (parametr E') — wykonuje się pomiary E' z przegrodowej (E'_{IVS} — ryc. 1) oraz bocznej (E'_{lat}) części pierścienia mitralnego. Zaleca się pomiar obu tych wskaźników i uśrednienie wartości E' ; uzyskanie powyższych pomiarów pozwala oszacować stosunek fali E/ E' . Ocenia się także zmiany tych parametrów (E/A oraz E/ E') w czasie próby Valsalvy.

Przy ocenie dysfunkcji rozkurczowej niezbędne jest uwzględnienie wielkości jam serca, a ponadto bierze się pod uwagę wartość ciśnienia płucnego. Można także dokonywać pomiarów parametrów napływu z żył płucnych techniką dopлера pulsacyj-



Rycina 1A, B. Sposób pomiaru prędkości maksymalnych fal E i fal A (podana także wyliczona wartość stosunku $E/A = 1,15$) oraz prędkości maksymalnej fali E' (podana także wyliczona wartość stosunku $E/E' = 19$)

Tabela 4. Wartości odcięcia podstawowych parametrów echokardiograficznych charakteryzujących dysfunkcję rozkurczową mięśnia lewej komory serca

Parametr echokardiograficzny	Wartość nieprawidłowa
E/A	< 1 oraz > 2
E' przegrodowej części pierścienia mitralnego (E' _{IVS})	< 8 cm/s
E' bocznej części pierścienia mitralnego (E' _{lat})	< 10 cm/s
Uśredniony E'	< 9 cm/s
E/E'	> 15*
Zmiana wartości E/A w trakcie próby Valsalvy	≥ 50%

*Wartość E/E' w przedziale 8–15 to tzw. szara strefa wymagająca zweryfikowania dysfunkcji rozkurczowej z użyciem dodatkowych parametrów echokardiograficznych (np. pomiaru parametrów napływu z żył płucnych lub zmiany parametrów E/A w trakcie próby Valsalvy)

nego (mierzy się prędkości maksymalne fali S i fali D oraz określa stosunek S/D i mierzy się czas trwania wstecznego przepływu w trakcie skurczu przedsionka, czyli A_r). Znając czas trwania fali A napływu mitralnego, można obliczyć różnicę czasu między tymi dwoma parametrami, czyli $A_r - A$, która prawidłowo nie powinna przekraczać 30 ms. Wartości odcięcia podstawowych parametrów echokardiograficznych charakteryzujących funkcję rozkurczową mięśnia lewej komory serca przedstawiono w tabeli 4.

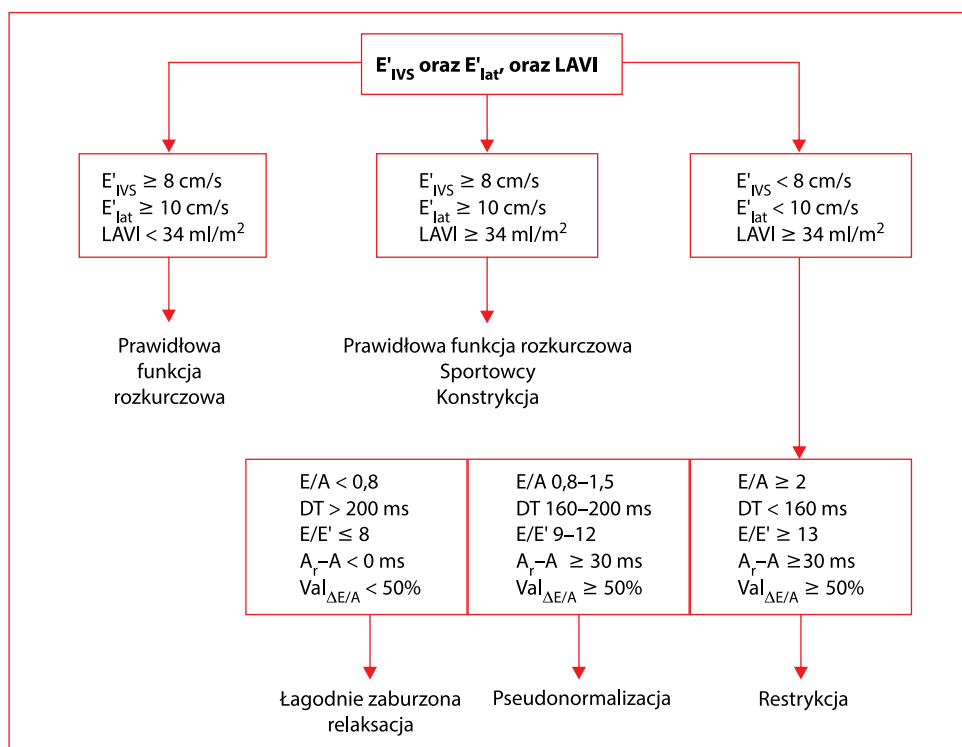
Schemat praktycznej oceny funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory serca w badaniu ECHO (zaczerpnięty z zaleceń Europejskiego Towarzystwa Echokardiograficznego z 2009 r.) przedstawiono na rycinie 2.

Trzeba pamiętać, że wartości poszczególnych parametrów echokardiograficznych dotyczących funkcji rozkurczowej mogą się różnić zależnie od wieku, częstości rytmu serca oraz powierzchni ciała pacjenta. Ponadto wszystkie uzyskane parametry należy analizować wspólnie, gdyż nie jest możliwe rozpoznanie dysfunkcji rozkurczowej na podstawie pomiaru jednego parametru echokardiograficznego. Zgodnie z wytycznymi ESC dotyczącymi HF stwier-

dzenie co najmniej dwóch nieprawidłowych parametrów funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory serca, zwłaszcza u chorego z wywiadem migotania przedsionków, z dużym prawdopodobieństwem upoważnia do rozpoznania dysfunkcji rozkurczowej.

W diagnostyce HF-PEF stosuje się również echokardiografię obciążeniową. Wskazaniem do badania jest ocena funkcji rozkurczowej u chorych z objawami HF występującymi w trakcie wysiłku fizycznego, z prawidłową LVEF oraz wątpliwymi wynikami czynności rozkurczowej w czasie spoczynku.

Obecnie nie ma ścisłych zaleceń dotyczących leczenia HF-PEF, co wynika z braku wiarygodnych danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych. Podkreśla się wartość odpowiedniej terapii hipotensyjnej u chorych ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym oraz właściwą kontrolę rytmu serca u pacjentów z migotaniem przedsionków. W przypadku chorych z migotaniem przedsionków do kontroli rytmu serca zaleca się antagonistów wapnia — diltiazem lub werapamil, choć przewagę tych leków nad beta-adrenolitykami wykazano tylko w dwóch niewielkich badaniach klinicznych (w postaci poprawy wydolności wysiłkowej oraz zmniejszenia objawów HF).



Rycina 2. Schemat praktycznej oceny funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym (na podstawie zaleceń Europejskiego Towarzystwa Echokardiograficznego 2009); E'_{IVS} — maksymalna prędkość fali E' przegrody międzykomorowej; E'_{lat} — maksymalna prędkość fali E' ściany bocznej; LAVI (left atrial volume index) — objętość lewego przedsionka indeksowana względem powierzchni ciała; E/A — stosunek prędkości maksymalnych fal E i A ; DT (deceleration time) — czas deceleracji fali E ; E/E' — stosunek prędkości maksymalnych fal E i E' ; A_r-A — różnica między czasem trwania wstecznego przepływu w trakcie skurczu przedsionka w żyłach płucnych a czasem trwania fali A napływu mitralnego; $Val_{\Delta E/A}$ — zmiana wskaźnika E/A w trakcie próby Valsalvy

Sugerowane piśmiennictwo

1. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1787–1847.
2. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. i wsp. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009; 10: 165–193.

KOSZYK II. PYTANIE 45

Zjawisko proarytmii — definicja, czynniki sprzyjające, rozpoznawanie

dr n. med. Wojciech Szychta

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Wprowadzenie

Zjawisko proarytmii jest powikłaniem stosowania niektórych leków, w tym również przeciwarrytmicznych. Objawia się nasileniem zaburzeń rytmu lub

wystąpieniem nowej arytmii pod wpływem stosowania terapii przeciwarrytmicznej [1]. Przyczyną wystąpienia tego zjawiska może być zarówno leczenie farmakologiczne, jak i implantowane urządzenia stymulujące serce [2].

Proarytmia występuje u 5–10% pacjentów, u których zastosowano terapię przeciwyrytmiczną [3].

Etiologia i diagnostyka

Główną przyczyną występowania zagrażających życiu tachyarytmii, jako objawowej proarytmii, jest wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym (EKG). Jego prawidłowy czas trwania wynosi między 300 a 440 ms, jednak u kobiet poniżej 40. roku życia w warunkach fizjologicznych może wynosić do 460 ms [3]. Największym problemem z punktu widzenia lekarza klinicysty jest określenie końca załamka T, który może przybierać formę płaskiego, dwubarbnego, dwufazowego lub nakładać się na załamek U. Najbardziej przydatnym narzędziem może być ocena czasu trwania skorygowanego odstępu QT (QT_c , $QT_{corrected}$). Ocenę tę należy prowadzić na podstawie manualnych pomiarów, nie polegając wyłącznie na obliczeniach dokonywanych przez aparaty do EKG. Obecnie w praktyce klinicznej najczęściej stosuje się wzór Bazetta, według którego:

$$QT_c = QT/\sqrt{RR}$$

Zaleca się oznaczenie odstępu RR poprzedzającego mierzony odstęp QT. U chorych, u których stwierdza się niemiarowość zespołów QRS, można uśrednić odstęp RR z trzech do pięciu kolejnych pobudzeń [3, 4]. Techniki wyliczania QT_c przedstawiono na rycinie 1.

Modelową grupą pacjentów z wydłużonym odstępem QT są chorzy z zespołem długiego odstępu QT (LQTS, *long QT syndrome*). W etiologii tej choroby najczęściej stwierdza się mutacje genów kodujących kanały sodowe i potasowe. Osoby z rozpoznaniem LQTS powinny unikać czynników ryzyka wyzwalających arytmie, między innymi leków wydłużających odstęp QT, gdyż mogą być one przyczyną proarytmii, jeżeli nałożą się na inne czynniki ryzyka [3, 5].

Leki wydłużające odstęp QT wpływają najczęściej na czynność prądu potasowego (I_{K_r}). Również leki blokujące kanały wapniowe mają właściwości wydłużania odstępu QT. Warto jednak pamiętać, że większość leków nie działa na jeden kanał jonowy i sumaryczne działanie na kilka kanałów może doprowadzić do zjawiska proarytmii [3, 4].

U chorych leczonych farmakologicznie przyczyną zjawiska proarytmii może być wydłużenie okresu repolaryzacji komórek (wydłużenie odstępu QT) lub zwiększenie ich śródściennej dyspersji repolaryzacji, jak również wystąpienie wczesnej depolaryzacji. Wczesna depolaryzacja komórek sprzyja wystąpieniu zjawiska „baletu serca” (TdP, *torsades de pointes*) — wielokształtnego częstoskurczu komorowego, a także zmianie dróg pobudzenia nawrotnego do przekształcenia się w utrwaloną tachyarytmie [3]. Na rycinie 2 przedstawiono przykładowe wystąpienie częstoskurczu komorowego typu TdP po leczeniu beta-adrenolitykiem i digoksyną. Dotychczas wykazano, że u chorych przyjmujących leki przeciwyrytmiczne klasy Ia według podziału Williama oraz sotalolu (klasa III) częściej stwierdzano TdP, natomiast leki przeciwyrytmiczne klasy Ic mogą wyzwać częstoskurcz komorowy (VT, *ventricular tachycardia*). Leki klasy Ib oraz amiodaron i dronedaron (klasa III) rzadko wykazują działanie proarytmiczne [1]. Na rycinie 3 przedstawiono przykładowe proarytmiczne działanie sotalolu, natomiast na rycinie 4 — amiodaronu. Działanie proarytmiczne mogą wykazywać również inne grupy leków, do których należą leki przeciwhistaminowe, przeciwzakazeniowe, przeciwnowotworowe, przeciwdepresyjne, diuretyki i inne [4]. Aktualną listę leków wydłużających odstęp QT można znaleźć na www.qtdrugs.com. Najczęściej stosowane w Polsce leki wydłużające odstęp QT przedstawiono w tabeli 1.

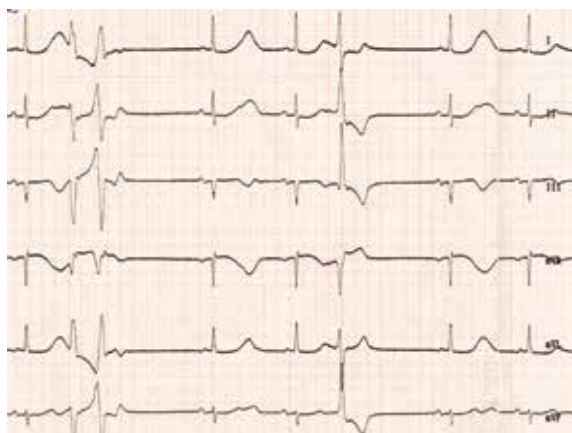
W określonych, szczególnych sytuacjach **stymulacja serca przez układy stymulujące może wykazywać właściwości proarytmiczne**, wyzwalając VT albo migotanie komór (VF, *ventricular fibrillation*). Powikłanie to częściej występuje u osób z wszczepialnym kardiowerterem-defibrylatorem (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) niż u pacjentów ze zwykłym stymulatorem serca. Do arytmii może dojść w wyniku braku aktywacji ICD po 5 kolejnych cyklach



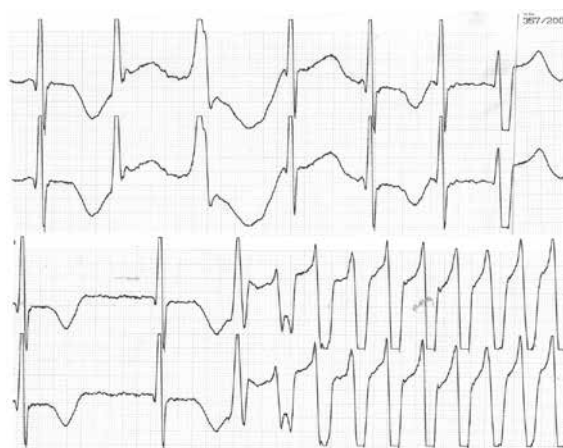
Rycina 1. Technika wyliczania czasu trwania skorygowanego odstępu QT (przesuw papieru 25 mm/s); $QT_c = 395 \text{ ms}/\sqrt{0,92} = 411 \text{ ms}$



Rycina 2. Pacjentka z napadowym migotaniem przedsionków leczona beta-adrenolitykiem i digoksyną. W zapisie elektrokardiograficznym jest widoczne wydłużenie odstępu QT/QTc wynoszące 560 ms, a także częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* (źródło [6])



Rycina 3. Chora w wieku 72 lat z terminalną niewydolnością nerek leczona sotalolem z powodu napadowego migotania przedsionków; widoczny odstęp QT wydłużony do około 600 ms, a po epizodzie zahamowania zatokowego nawet do 800 ms; dodatkowo widać zmianę morfologii załamka T (źródło [6])



Rycina 4. Pacjent w wieku 52 lat leczony amiodaronem z powodu migotania przedsionków (przesuw papieru 50 mm/s). W zapisie elektrokardiograficznym jest widoczne wydłużenie QT z monomorficznym częstoskurczem komorowym; częstoskurcz poprzedza sekwencja krótki–długi–krótki odstęp RR, a dodatkowo widać zmienność załamków T w kolejnych pobudzeniach (źródło [6])

wystąpienia VT/VE. Jest to najczęstszy mechanizm i występuje we wszystkich trybach stymulacji. Kolejną przyczyną może być stymulacja jam serca w ciągu 5 cykli przed wystąpieniem VT/VF bez sekwencji „krótki–długi–krótki” (S–L–S, *short–long–short*) i jest to druga pod względem częstości przyczyna tego zjawiska. Sekwencja S–L–S wyidukowana spontanicznie przez serce przy jego wolnej pracy jest również czynnikiem wyzwalającym arytmie komorowe (ryc. 2). Z jednej strony u chorych z dwujamowym implanta-

wanym układem stymulującym (DDD) to najradsza przyczyna proarytmii. Z drugiej strony u pacjentów z implantowanym układem DDD częściej jest wyzwalany VT/VE, gdy układ stymulujący przesyła pojedynczy impuls, który inicjuje lub przedwcześnie przerywa pauzę, wyzwalając sekwencję S–L–S [2]. U pacjentów z implantowanym ICD wykorzystuje się automatyczną stymulację przeciwarrytmiczną (ATP, *anti-tachycardia pacing*). Stosowane są formy leczenia

Tabela 1. Najczęściej stosowane w Polsce leki wydłużające odstęp QT

anestetyki	enfluran, izofluran, halotan
diuretyki	indapamid
Przeciwwybitnicze	amidaron, sotalol
Przeciwdepresyjne i psychotropowe	amitryptylina, chloropromazyna, desipramina, doksepina, fluoksetyna, haloperidol, imipramina, risperidon, tiorydazyna
Przeciwhistaminowe	astemizol, difenhydramina
Przeciwwymiotne i gastrokinetyczne	cisaprid, dimenhydrinat, metoklopramid
Przeciw zakażeniom	ampicylina, azitromycyna, erytromycyna, ketokonazol, klaritromycyna, metronidazol, mykonazol, pentamidyna, trimetoprim-sulfometoksazol
Inne	adrenalina, sildenafil, tamoksyfen

typu *burst* (o stałej częstotliwości) i *ramp* (przyspieszająca). U części chorych obserwuje się jednak oporność na ATP (< 10% pacjentów). Działanie proarytmiczne polega na przyspieszeniu częstoskurczu i przejściu VT w VF. Proarytmia ujawnia się około 3 razy częściej w przypadku terapii typu *ramp*, ale warto zwrócić uwagę, że w pracy Stolarza i wsp. [7] była ona aktywowana w trudniejszych przypadkach jako druga forma terapii po stymulacji typu *burst*. Dodatkowo niektórzy chorzy, którym implantowano układ resynchronizujący, mogą mieć tendencję do proarytmii. Jednoczesna stymulacja wsierdza prawej komory i osierdza trzewnego lewej komory wydłuża odstępy QT i JT poprzez zwiększenie śródściennej dyspersji, co prowadzi do wystąpienia polimorficznego VT [8].

Monitorowanie odstępu QT

W związku z wysokim ryzykiem wystąpienia zjawiska proarytmii u pacjentów poddanych terapii lekami przeciwwybitniczymi konieczne jest ich stałe monitorowanie poprzez regularne kontrolowanie EKG z oceną odstępu QT. Istotne jest określenie czasu trwania odstępu QTc przed włączeniem leków. Zwiększenie QTc o ponad 30 ms może być pierwszym niepokojącym objawem, natomiast wydłużenie odstępu o ponad 60 ms powinno budzić istotne obawy o bezpieczeństwo chorego, szczególnie jeżeli trwa powyżej 500 ms. Należy wówczas rozważyć modyfikację terapii w celu obniżenia ryzyka incydentu sercowego [3, 4, 8]. Dotychczas wykazano, że QTc równe 500 ms zwiększa ryzyko wystąpienia arytmii o 34% w stosunku do osoby z QTc wynoszącym 440 ms [4].

Czynniki ryzyka proarytmii

Do grupy pacjentów obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia zjawiska proarytmii należą:

- chorzy w podeszłym wieku;
- kobiety;
- pacjenci z tendencją do bradykardii;
- osoby ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory;
- leczeni digoksyną i lekami moczopędnymi;
- pacjenci z zaburzeniami jonowymi (hipokaliemią, hipomagnezemią);
- pacjenci z wydłużonym odcinkiem QT przed włączeniem leczenia.

Pacjenci z niewydolnością serca (HF, *heart failure*) stanowią grupę szczególnie narażoną na wystąpienie zjawiska proarytmii. U chorych z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) obciążonych HF oraz leczonych przeciwwybitnicze ryzyko nagłego zgonu sercowego jest 4,7-krotnie wyższe niż u chorych z AF bez towarzyszącej HF. Jednocześnie w przypadku pacjentów z AF niestosowanie leczenia przeciwwybitnicznego zwiększa ryzyko nagłego zgonu sercowego. Włączając kolejne leki należy pamiętać o sumowaniu się działania leków o tym samym szlaku metabolicznym, zwłaszcza tych metabolizowanych przez układ cytochromów CYP450 w wątrobie [1, 3, 4]. Zjawisko proarytmii ujawnia się najczęściej kilka dni po włączeniu leków przeciwwybitniczych albo po zmianie ich dawek [3].

Podsumowanie

Zjawisko proarytmii jest powikłaniem leczenia farmakologicznego oraz zaburzeń stymulacji serca. Mimo jego ewidentnie częstszego występowania po włączeniu niektórych leków zjawisko to występuje w przypadku sumowania się kilku czynników wyzwalających. Należy pamiętać o okresowym obliczaniu odstępu QTc, szczególnie przed i po włączeniu leków potencjalnie proarytmicznych. Jeśli QTc wy-

dłuższy się powyżej 500 ms, to należy rozważyć odstawienie leków potencjalnie proarytmicznych oraz prowadzić szczególnie nadzór nad pacjentem.

Piśmiennictwo

1. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2011.
2. Tsirikas S., Bramos D., Kollias G. i wsp. Pacing-facilitated proarrhythmia. *Hellenic J. Cardiol.* 2012; 53: 327–328.
3. Braunwald E. Braunwald's heart disease. Elsevier, Philadelphia 2012.
4. Zaręba W. Polekowe wydłużenie odstępu QT. *Folia Cardiol. Excerpta* 2008; 73: 62–73.
5. Markiewicz-Łoskot G., Moric-Janiszewska E., Łoskot M. i wsp. Wrodzony zespół wydłużonego QT — aspekty diagnostyczne. *Folia Cardiol.* 2005; 12: 403–411.
6. Jastrzębski M., Kukla P., Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K. Obrazy elektrokardiograficzne. Tachyarytmie. Dostępne na: www.elektrokardiogram.pl. Data dostępu: 15.01.2016.
7. Stolarz P., Steckiewicz R., Grabowski M. i wsp. Skuteczność stymulacji antyarytmicznej w leczeniu częstoskurczu komorowego u chorych z kardiowerterem-defibrylatorem (ICD). *Folia Cardiol. Excerpta* 2009; 24: 43.
8. El-Sherif N., Turitto G. Proarytmiczne i antyarytmiczne mechanizmy terapii resynchronizującej. *Folia Cardiol. Excerpta* 2006; 1: 279–283.

KOSZYK III. PYTANIE 34

Powikłania mechaniczne świeżego zawału serca — które i kiedy leczyć chirurgicznie?

dr n. med. Adam Rdzaneek

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedrukowano za zgodą z: Filipiak K.J., Grabowski M. (red.). Repetytorium z kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego. Tom 2. Via Medica, Gdańsk 2013: 549–552

Wstęp

Do powikłań mechanicznych, które mogą wystąpić w czasie pierwszych kilkunastu dni następujących bezpośrednio po fazie ostrej zawału serca, częściej zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*), należą:

- pęknięcie wolnej ściany serca;
- pęknięcie przegrody międzykomorowej;
- pęknięcie mięśnia brodawkowatego (tab. 1).

Ogólna częstość występowania tych groźnych zdarzeń jest trudna do ustalenia, między innymi z powodu znacznych różnic między wynikami badań autopsyjnych i obserwacji klinicznych. Jednakże na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat obserwuje się istotną redukcję częstości powikłań mechanicznych zawału serca. Zjawisko to jest odzwierciedleniem powszechnego zastosowania mechanicznej terapii reperfuzyjnej w leczeniu fazy ostrej STEMI.

Pęknięcie wolnej ściany serca

Do czynników ryzyka pęknięcia wolnej ściany serca należą: zaawansowany wiek, płeć żeńska, wcześniejszy wywiad nadciśnienia tętniczego, niski indeks

masy ciała oraz długi czas od początku objawów do zastosowania leczenia reperfuzyjnego. Powikłanie to dotyczy zdecydowanie częściej ścian lewej niż prawej komory, bardzo rzadko pojawia się w mięśniu przedsińkowym. Występuje najczęściej u pacjentów z dużym, obejmującym co najmniej 20% mięśnia lewej komory, zawałem ściany przedniej lub bocznej serca. W ponad 90% przypadków ujawnia się w czasie do trzech tygodni, ze szczytem przypadającym na 1.–4. dobę od początku objawów niedokrwienia. Do pęknięcia dochodzi zazwyczaj na granicy pomiędzy nieuszkodzonym mięśniem a strefą zawału, częściej u pacjentów poddawanych fibrynolizie niż pierwotnej angioplastyce wieńcowej. Do czynników zmniejszających ryzyko tego powikłania należą: dobrze rozwinięte krążenie oboczne, przerost mięśnia lewej komory (wywiad nadciśnienia tętniczego) i wywiad wcześniej przebytego zawału serca. Zwiększać ryzyko może stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Pęknięcie manifestuje się najczęściej silnym bólem w klatce piersiowej z towarzyszącymi objawami szybko narastającej tamponady, zatrzymaniem krążenia w mechanizmie aktywności elektrycznej bez tętna i prowadzi

Tabela 1. Zestawienie cech charakterystycznych podstawowych powikłań mechanicznych zawału serca (zmodyfikowano na podstawie: Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P., Libby P. (red.). Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 9th edition. Saunders, Philadelphia 2012)

Parametr	Pęknięcie wolnej ściany serca	Pęknięcie przegrody międzykomorowej	Pęknięcie mięśnia brodawkowatego
Częstość występowania	0,8–6,2%; leczenie fibrynolityczne nie redukuje ryzyka; pierwotna PCI wydaje się zmniejszać ryzyko	1–3% nieleczonych reperfuzyjnie; 0,2–0,34% leczonych fibrynolitycznie; 3,9% pacjentów ze wstrząsem kardiogenym	Okolo 1% (mięsień tylny częściej niż przedni)
Czas wystąpienia	Dwa szczyty występowania: w czasie pierwszych 24 h i między 3. a 5. dniem	Dwa szczyty występowania: w czasie pierwszych 24 h i między 3. a 5. dniem	Dwa szczyty występowania, w czasie pierwszych 24 h i między 3. a 5. dniem
Objawy podmiotowe	Ból w klatce piersiowej o charakterze dławicowym, opłucnowym lub osierdziowym, omdlenia, hipotonia, zaburzenia rytmu, nudności, niepokój, nagły zgon	Ból w klatce piersiowej, duszność, hipotonia	Nagle występująca duszność i obrzęk płuc
Objawy przedmiotowe	Poszerzenie żył szyjnych (29% pacjentów), tętno paradoksalne (47%), rozkojarzenie mechaniczno-elektryczne, wstrząs kardiogeny	Szorstki szmer holosystoliczny, mruk w okolicy przedsercowej, trzeci ton, obrzęk płuc, ostra niewydolność lewo- i prawokomorowa, wstrząs kardiogeny	Miękki szmer skurczowy w niektórych przypadkach, ciężki obrzęk płuc, wstrząs kardiogeny
Badanie echokardiograficzne	> 5 mm płynu w worku osierdziowym, warstwowe hiperechogeniczne struktury (skrzepliny) w osierdziu, cechy tamponady, bezpośrednia wizualizacja miejsca przerwania ciągłości mięśnia	Widoczny ubytek w przegrodzie międzykomorowej ze stwierdzonym w badaniu dopplerowskim przeciekiem lewo-prawym, przeciążenie prawej komory	Hiperkinetyczna lewa komora, zerwany mięsień brodawkowaty lub struna ścięgnista, cechy ciężkiej niedomykalności mitralnej

PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszskórna interwencja wieńcowa

do nagłego zgonu chorego. U części chorych pęknięcie wolnej ściany serca może mieć charakter podostry. Krew wydostająca się z jamy lewej komory tworzy skrzeplinę w osierdziu, mechanicznie „oklejając” miejsce perforacji. W takiej sytuacji mogą dominować niespecyficzne objawy, takie jak nudności, hipotonia i ból o charakterze osierdziowym. W niektórych przypadkach obserwowane jest wytworzenie tętniaka rzekomego w obrębie worka osierdziowego. Podstawę rozpoznania pęknięcia wolnej ściany serca stanowi badanie echokardiograficzne, za pomocą którego można potwierdzić obecność płynu w worku osierdziowym z widocznymi często skrzeplinami i obecnymi cechami tamponady. Natychmiastowa operacja kardiochirurgiczna jest postępowaniem z wyboru w grupie pacjentów z pęknięciem wolnej ściany, u których możliwe jest uzyskanie wstępnej stabilizacji hemodynamicznej. Pilne leczenie chirurgiczne jest również konieczne w przypadku pęknięcia o przebiegu podostrym lub obecności tętniaka rzekomego.

Pęknięcie przegrody międzykomorowej

Powikłanie to występuje u 1–3% chorych niepoddawanych leczeniu reperfuzyjnemu. Zastosowanie

terapii fibrynolitycznej redukuje odsetek pacjentów, u których dochodzi do pęknięcia przegrody międzykomorowej, do 0,2–0,4%. Czynniki związanymi z podwyższonym ryzykiem tego zdarzenia są: zaawansowany wiek, nadciśnienie tętnicze, płeć żeńska, źle rozwinięta sieć naczyń krążenia obocznego, przednia lokalizacja zawału serca. W grupie pacjentów nieleczonych reperfuzyjnie pęknięcie przegrody międzykomorowej ujawnia się zazwyczaj między 3. a 5. dniem od początku niedokrwienia, podczas gdy mediana czasu wystąpienia dla chorych poddawanych leczeniu fibrynolitycznemu wynosi około 24 godzin. W zawałach ściany przedniej serca dochodzi zazwyczaj do pęknięcia w koniuszkowym segmencie przegrody. Zawałom ściany dolnej towarzyszą częściej, charakteryzujące się złożoną morfologią i gorszym rokowaniem, ubytki w segmencie przy podstawnym. Do objawów klinicznych sugerujących wystąpienie tego powikłania należą nagle pogorszenie stanu klinicznego pacjenta oraz gwałtownie narastające cechy ostrej niewydolności serca. W badaniu przedmiotowym uwagę może zwracać nowo powstały głośny szmer holosystoliczny, słyszalny najlepiej wzdłuż lewego brzegu mostka. Badanie echokar-

diograficzne zazwyczaj pozwala na potwierdzenie rozpoznania.

Pęknięcie mięśnia brodawkowatego

Częściowe lub całkowite pęknięcie mięśnia brodawkowatego to rzadkie, lecz niejednokrotnie śmiertelne powikłanie STEMI. Zawał ściany dolnej serca może prowadzić do pęknięcia mięśnia tylnego, które występuje częściej niż będące powikłaniem zawału ściany przedniej pęknięcie przedniego mięśnia brodawkowatego. Przerwanie ciągłości jednego z mięśni, obejmujące najczęściej miejsce przyczepu nici ścięgnistych, powoduje powstanie dużej niedomykalności zastawki mitralnej, której konsekwencją jest rozwijający się w krótkim czasie oporny na leczenie farmakologiczne obrzęk płuc. Podobnie jak w przypadku przerwania ciągłości przegrody międzykomorowej w badaniu przedmiotowym nad sercem stwierdzany jest szmer skurczowy, który może stopniowo zanikać wraz ze spadkiem wartości ciśnienia tętniczego. W przeciwieństwie do dwóch pozostałych powikłań mechanicznych, które dotyczą pacjentów z dużym obszarem uszkodzenia lewej komory, pęknięcie mięśnia brodawkowatego w około połowie przypadków występuje u chorych z mniejszymi zawałami, umiarkowane zaawansowanymi zmianami w tętnicach wieńcowych i zawałem spowodowanym zamknięciem mniejszej tętnicy wieńcowej.

Postępowanie w przypadku pęknięcia przegrody międzykomorowej lub mięśnia brodawkowatego

W przypadku potwierdzenia, za pomocą badania echokardiograficznego, pęknięcia przegrody międzykomorowej lub mięśnia brodawkowatego w pierwszej kolejności należy dążyć do stabilizacji stanu klinicznego, która umożliwi przygotowanie chorego do operacji naprawczej. Podstawowe znaczenie w leczeniu rozwijającej się ostrej niewydolności serca ma zastosowanie mechanicznego wspomaganie krążenia za pomocą kontrpulsacji wewnątrzortalnej, w skojarzeniu w lekami o działaniu inotropowo dodatnim. U chorych z ciśnieniem skurczowym utrzymującym się powyżej wartości 90 mm Hg w celu zmniejszenia obciążenia następczego lewej komory należy jednocześnie stosować dożylnie leki o działaniu naczyniorozszerzającym, takie jak nitrogliceryna czy nitroprusydek sodu. Mając

na uwadze jak najlepszą ocenę stanu chorego, należy rozważyć zastosowanie monitorowania hemodynamicznego przy użyciu cewnika Swanna-Ganza. Użyte dzięki niemu bezpośrednie pomiary ciśnienia napełniania prawej i lewej komory serca pozwalają na ocenę stopnia nawodnienia i optymalizację leczenia moczopędnego, podczas gdy wyliczona wartość oporu obwodowego ułatwia właściwe dawkowanie leków o działaniu wazodylatoryjnym.

U chorych niepoddawanych wcześniejszej inwazyjnej strategii leczenia zawału serca w ramach przygotowania do zabiegu kardiochirurgicznego należy wykonać koronarografię w celu oceny anatomii tętnic wieńcowych i ewentualnej kwalifikacji do jednoczesnej operacji rewaskularyzacyjnej. Pacjenci, u których nie można uzyskać stabilizacji stanu klinicznego, powinni zostać poddani pilnej operacji naprawczej. Opóźnianie zabiegu w tej grupie prowadzi najczęściej do nasilenia cech niewydolności serca, rozwoju niewydolności wielonarządowej i w konsekwencji do zgonu chorego. W przypadku uzyskania stabilizacji klinicznej — po stopniowej redukcji dawek leków inotropowych i wspomaganie mechanicznego — można rozważyć opóźnienie operacji o okres 2–4 tygodni. W tym czasie zapoczątkowane zostają procesy gojenia mięśnia sercowego, które ułatwiają przeprowadzenie interwencji chirurgicznej. Mimo zastosowania leczenia operacyjnego śmiertelność krótkoterminowa w tej grupie jest wysoka i według publikowanych danych wynosi 30–40%. W grupie chorych niepoddawanych leczeniu chirurgicznemu śmiertelność jest wyższa i osiąga w różnych doniesieniach wartość 70–100%.

Sugerowane piśmiennictwo

1. Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P., Libby P. (red.). ST-segment elevation myocardial infarction; Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9th edition. Saunders, Philadelphia 2012.
2. Birnbaum Y., Fishbein M., Blanche C., Siegel R.J. Ventricular septal rupture after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1426–1432.
3. Poulsen S.H., Praestholm M., Munk K. i wsp. Ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: Clinical characteristics and contemporary outcome. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85: 1591–1596.
4. Russo A., Suri R.M., Grigioni F. i wsp. Clinical outcome after surgical correction of mitral regurgitation due to papillary muscle rupture. *Circulation* 2008; 118: 1528–1534.
5. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology

(ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2569–2619.

6. Thompson C.R., Buller C.E., Sleeper L.A. i wsp. Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute

myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1104–1109.

7. Yip H.K., Wu C.J., Chang H.W. i wsp. Cardiac rupture complicating acute myocardial infarction in the direct percutaneous coronary intervention reperfusion era. *Chest* 2003; 124: 565–571.

KOSZYK I. PYTANIE 1

Wskazania i ograniczenia tomografii komputerowej serca

dr hab. n. med. Maksymilian P. Opolski¹, prof. nadzw. dr hab. n. med. Cezary Kępka²

¹Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii w Warszawie

²Klinika Choroby Wieńcowej i Strukturalnych Chorób Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie

Wstęp

Tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) serca znajduje szerokie zastosowanie kliniczne w diagnostyce kardiologicznej [1]. Niewątpliwie podstawowym wskazaniem do wykonania CT serca jest obecnie diagnostyka choroby wieńcowej u osób z objawami cechujących się pośrednim prawdopodobieństwem choroby wieńcowej, u których CT jest badaniem preferowanym wobec konwencjonalnej koronarografii [2, 3].

Wskazania do CT serca

Poszczególne wskazania do CT serca według wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) przedstawiono w tabeli 1 [2–6]. Niewątpliwie do najlepiej udokumentowanych i najczęściej wykorzystywanych w praktyce klinicznej zastosowań CT serca należy wykluczenie choroby wieńcowej u:

- osób z objawami cechujących się pośrednim prawdopodobieństwem choroby wieńcowej (CT tętnic wieńcowych z kontrastem) — klasa zaleceń IIa;
- osób bez objawów cechujących się pośrednim prawdopodobieństwem choroby wieńcowej (ocena indeksu zwapnień za pomocą CT bez kontrastu) — klasa zaleceń IIa.

Dodatkowo CT serca zaleca się jako badanie alternatywne dla inwazyjnej koronarografii w diagnostyce ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST u chorych cechujących się niskim lub umiarkowanym prawdopodobieństwem choroby wieńcowej w przypadku niejednoznacznych wyników troponiny i/lub badania elektrokardiograficznego (EKG) [5]. Jednocześnie

coraz częściej podkreśla się znaczenie CT w diagnostyce różnicowej innych, potencjalnie śmiertelnych, przyczyn wzrostu stężenia troponiny, takich jak zatorowość płucna czy ostre rozwarstwienie aorty (tzw. protokół potrójnego wykluczenia CT; ang. *triple rule-out*).

Na uwagę zasługują również wytyczne amerykańskich towarzystw kardiologicznych, w których wyróżniono zasadność wykonania CT serca w celu oceny: 1) tętnic wieńcowych oraz 2) struktur i funkcji serca (głównie w przypadku ograniczonych możliwości obrazowania innymi metodami diagnostycznymi). W grupie szczegółowych wskazań do CT serca znalazła się diagnostyka [7]:

- tętnic wieńcowych u chorych ze świeżo rozpoznaną niewydolnością serca i cechujących się umiarkowanym lub niskim prawdopodobieństwem choroby wieńcowej;
- tętnic wieńcowych u chorych przed planowaną niewieńcową operacją kardiologiczną i cechujących się umiarkowanym prawdopodobieństwem choroby wieńcowej;
- anomalii tętnic wieńcowych;
- drożności pomostów naczyniowych u chorych z objawami;
- lokalizacji pomostów naczyniowych i innych struktur pozasercowych przed reoperacją kardiologiczną lub torakochirurgiczną;
- drożności stentu o średnicy nie mniejszej niż 3 mm w pniu lewej tętnicy wieńcowej u chorych bez objawów;
- anatomii i morfologii osierdzia, guzów serca, żył płucnych i zatoki wieńcowej;

Tabela 1. Wskazania do wykonania tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) serca według wytycznych *European Society of Cardiology* (na podstawie [2–6])

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Stratyfikacja ryzyka (osoby bez objawów)		
Ocena indeksu zwapnień za pomocą CT powinna być rozważona w celu stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego u osób dorosłych bez objawów z grupy pośredniego ryzyka sercowo-naczyniowego	Ila	B
Ocena indeksu zwapnień za pomocą CT może być rozważona w celu stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego u osób bez objawów w wieku ≥ 40 lat chorych na cukrzycę	Ilb	B
CT tętnic wieńcowych z kontrastem nie jest zalecana jako „przesiewowe” badanie u osób bez objawów, u których klinicznie nie podejrzewa się choroby wieńcowej	III	C
Stabilna choroba wieńcowa (chorzy objawowi)		
CT tętnic wieńcowych powinna być rozważona jako metoda alternatywna dla metod obrazowania obciążeniowego w celu wykluczenia stabilnej choroby wieńcowej u pacjentów cechujących się niższym pośrednim prawdopodobieństwem choroby przed testem, u których można oczekiwać obrazów dobrej jakości	Ila	A
CT tętnic wieńcowych powinna być rozważona u pacjentów cechujących się niższym pośrednim prawdopodobieństwem stabilnej choroby wieńcowej przed testem po uzyskaniu nierozstrzygującego wyniku elektrokardiograficznej próby wysiłkowej lub obciążeniowego badania obrazowego, lub u których występują przeciwwskazania do badania obciążeniowego, w celu uniknięcia konieczności wykonania koronarografii, jeżeli można oczekiwać w pełni diagnostycznej jakości obrazów CT tętnic wieńcowych	Ila	C
CT tętnic wieńcowych nie ma zastosowania w diagnostyce choroby wieńcowej u chorych z objawami cechujących się dużym prawdopodobieństwem choroby wieńcowej	III	B
Ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST		
CT tętnic wieńcowych powinna być rozważona jako badanie alternatywne dla inwazyjnej koronarografii w celu wykluczenia ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów cechujących się niskim do umiarkowanego prawdopodobieństwem choroby wieńcowej przy nierozstrzygującym oznaczeniu troponin sercowych i/lub EKG	Ila	A
Zawał serca z uniesieniem odcinka ST		
CT tętnic wieńcowych nie ma zastosowania w rutynowej diagnostyce pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST	III	C

CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; EKG — elektrokardiografia

- arytmogenicznej kardiomiopatii prawej komory.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że w wytycznych amerykańskich wykonanie CT serca u chorych z objawami cechujących się niskim prawdopodobieństwem choroby wieńcowej uzasadniono jedynie w przypadku niediagnostycznego zapisu elektrokardiograficznego (EKG) lub braku możliwości wykonania próby wysiłkowej przez pacjenta. Z kolei CT serca zaleca się u wszystkich chorych z objawami cechujących się umiarkowanym prawdopodobieństwem choroby wieńcowej niezależnie od wyniku EKG i/lub zdolności do wykonania wysiłku [7].

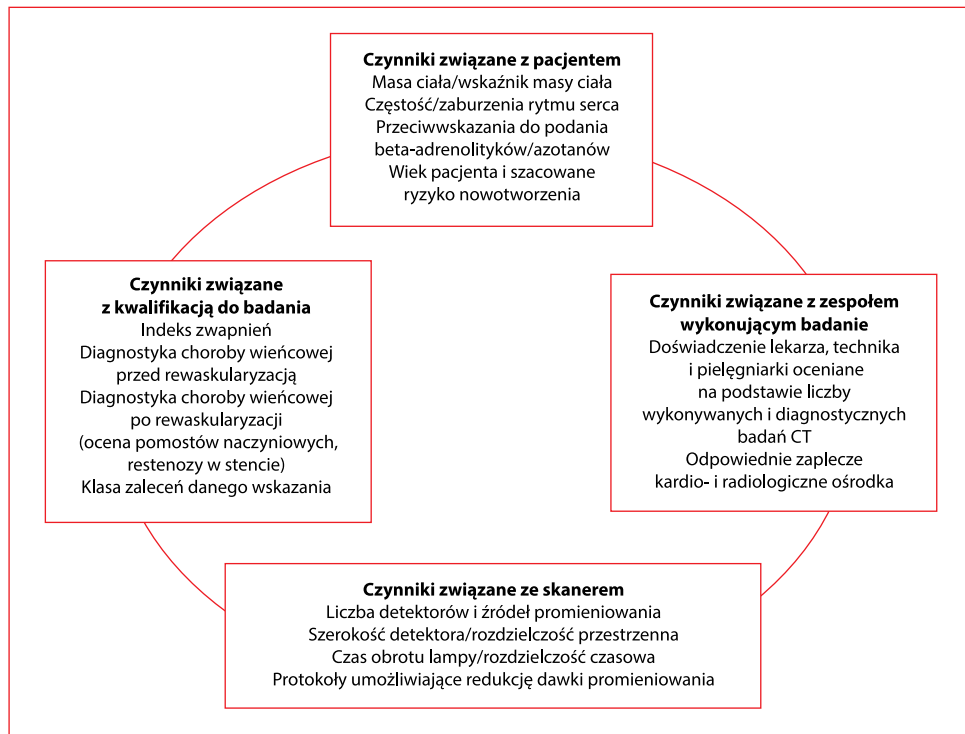
Ograniczenia CT serca

Za podstawowe ograniczenie CT serca uznaje się konieczność zastosowania promieniowania jonizującego, którego skuteczna dawka może wynosić od 1 mSv lub mniej do nawet 25 mSv [1]. Dawka promieniowania

zależy głównie od powierzchni ciała i częstości rytmu serca pacjenta oraz parametrów akwizycji. W ostatnich latach osiągnięto duży postęp w zakresie zmniejszenia dawki promieniowania do 0,5–5 mSv w przypadku CT tętnic wieńcowych z kontrastem. Należy jednak zaznaczyć, że zastosowanie odpowiednich protokołów CT ze zmniejszoną dawką promieniowania nie zawsze jest możliwe i zależy od wielu czynników (ryc. 1). Do pozostałych ograniczeń CT serca należą konieczność podania środka kontrastowego oraz ograniczona dokładność diagnostyczna w przypadku szybkiej i/lub niemiarowej czynności serca [7].

Piśmiennictwo

1. Sun Z., Choo G.H., Ng K.H. Coronary CT angiography: current status and continuing challenges. *Br. J. Radiol.* 2012; 85: 495–510.
2. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. i wsp. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2949–3003.



Rycina 1. Czynniki determinujące jakość obrazu i dawkę promieniowania tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*)

3. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. i wsp. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2541–2619.
4. Perk J., De Backer G., Gohlke H. i wsp. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1635–1701.
5. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. i wsp. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 267–315.
6. Steg P.G., James S.K., Atar D. i wsp. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2569–2619.
7. Taylor A.J., Cerqueira M., Hodgson J.M. i wsp. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 1864–1894.

KOSZYK I. PYTANIE 69

Farmakologiczne leczenie objawowe w niewydolności serca

lek. Łukasz Kołtowski

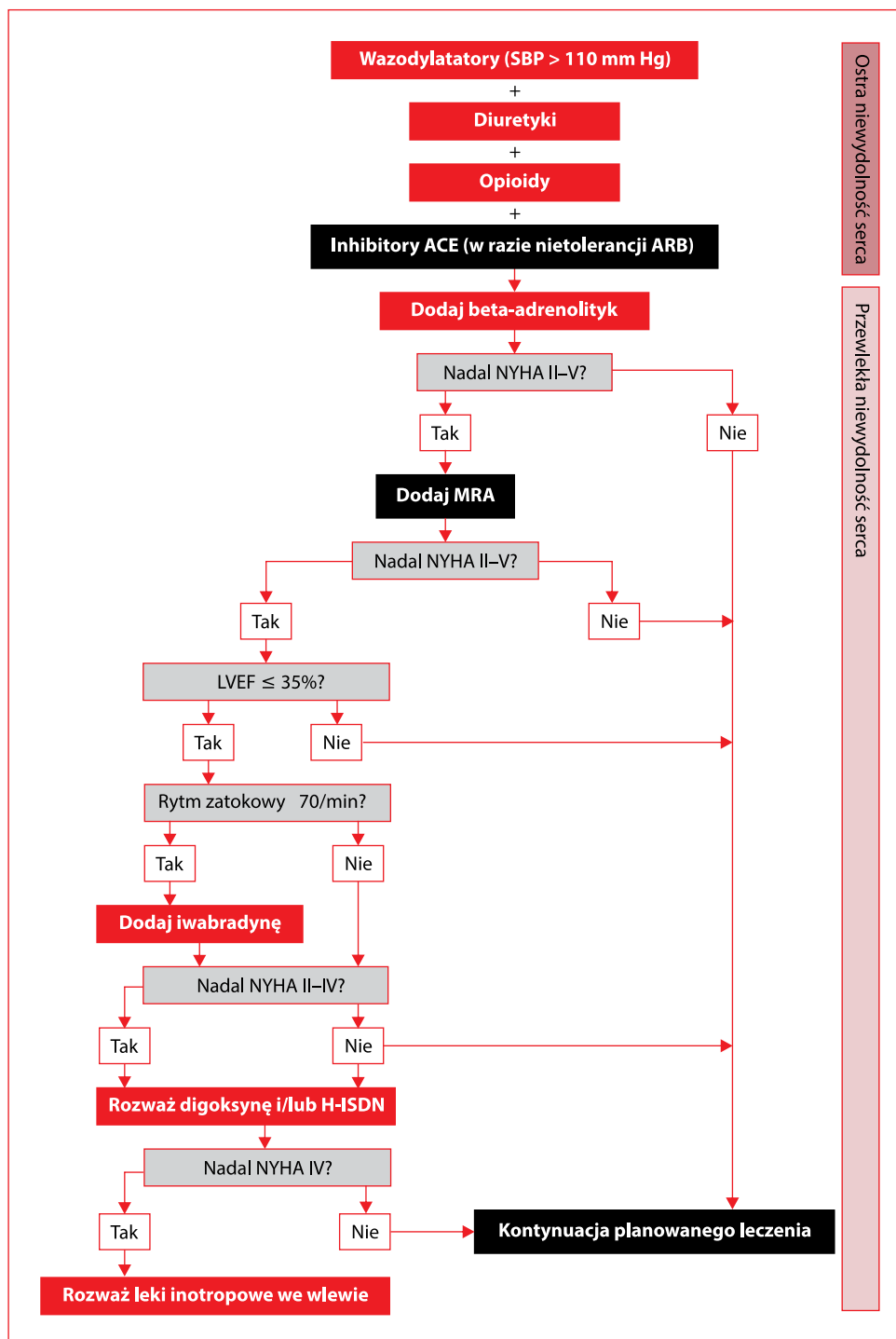
I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedrukowano za zgodą z: Filipiak K.J., Grabowski M. (red.). Repetitorium z kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2013: 268–272

Wstęp

Leczenie chorych z niewydolnością serca można podzielić ze względu na cel terapii na leczenie wpływające na poprawę rokowania (głównie redukcja

ryzyka zgonu) oraz poprawę objawów. W niniejszym rozdziale scharakteryzowano leki stosowane głównie ze względu na korzystną kontrolę symptomów choroby, rozumianą jako redukcję obrzęków, poprawę wydol-



Rycina 1. Algorytm leczenia objawowej niewydolności serca (źródło [1]); H-ISDN — hydralazyna i dwuazotan izosorbidu; MRA (*mineralocorticoid receptor antagonist*) — antagonist receptoru mineralokortykoidowego; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

ności fizycznej, ograniczenie duszności i poprawę deklarowanej przez chorego jakości życia. Schemat postępowania farmakologicznego z chorym z niewydolnością serca przedstawiono na rycinie 1 (leki wpływające na ograniczenie objawów choroby — kolor czerwony) [1].

Leki moczopędne

Podstawowymi lekami stosowanymi we wczesnym okresie leczenia niewydolności serca, które zapewniają szybką i skuteczną kontrolę objawów, są **diuretyki**. Krótki czas do efektu klinicznego obserwuje się przy podaniu diuretyków pętlowych (furo-

Tabela 1. Dawkowanie diuretyków pętlowych w farmakoterapii niewydolności serca (opracowano na podstawie: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012)

Diuretyki pętlowe	Dawka początkowa [mg]	Dawka dobową [mg]
Furosemid	20–40	40–240
Torasemid	5–10	10–20
Tiazydy/tiazydopodobne		
Hydrochlorotiazyd	25	12,5–100
Indapamid	2,5	2,5–5

semid, torasemid). W porównaniu z tiazydami są one również bardziej skuteczne u chorych z upośledzoną funkcją nerek i pozwalają na uzyskanie większej diurezy. **Tiazydy** rozwijają swoje działanie stopniowo w czasie i zapewniają stabilność efektu diuretycznego. Należy pamiętać, że tiazydy są nieskuteczne w czwartym stadium przewlekłej choroby nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, [GFR, *glomerular filtration rate*] < 30 ml/min). Dopuszczalne jest łączenie obu grup leków z korzystnym działaniem synergistycznym. Mogące wystąpić działania niepożądane to: hipokaliemia, hiponatremia, hipoglikemia i dna moczanowa — konieczne jest monitorowanie jonogramu. Diuretyki stosuje się w terapii skojarzonej z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin converting enzyme*), antagonistami receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*) lub antagonistami mineralokortykoidów (MRA, *mineralocorticoid receptor blocker*), w tym połączeniu suplementacja potasu nie jest wymagana. Dawkowanie przedstawiono w tabeli 1.

Leki wazodylatacyjne

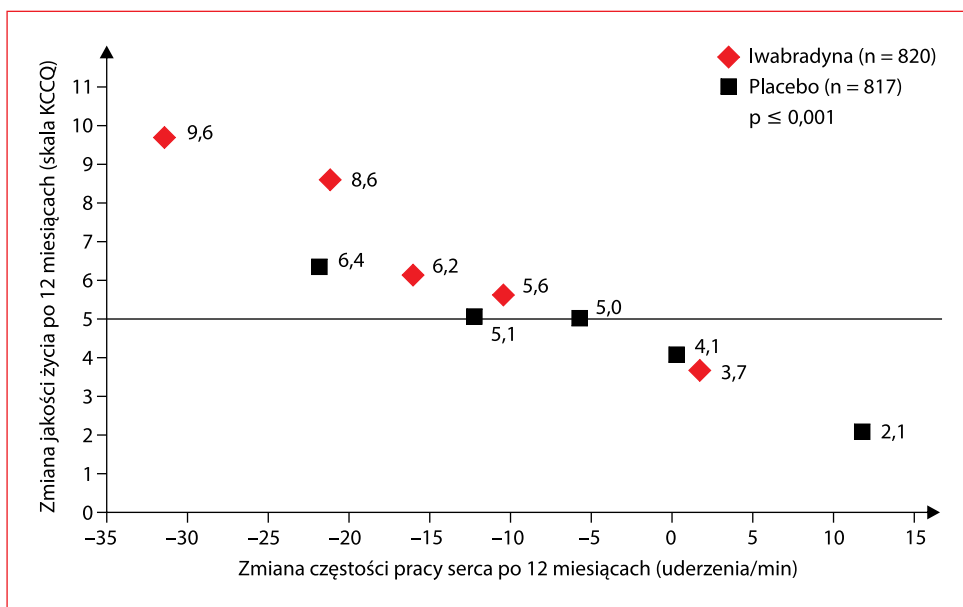
U chorych z ostrą niewydolnością serca i nasilonymi objawami leczeniem pierwszego rzutu są **wazodylatatory**, czyli leki bezpośrednio rozszerzające naczynia. Zmniejszają opór obwodowy (tzw. opór wstępny i następczy [*pre- i afterload*]) i ciśnienie zaklinowania (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*). Stosowane są w warunkach intensywnej opieki kardiologicznej we wlewie dożylnym (azotany, nitropursydek sodu) u chorych z zastojem lub obrzękiem płuc i ciśnieniem skurczowym powyżej 110 mm Hg (dawkowanie: nitropursydek sodu 0,3–5 µg/kg mc./min, nitrogliceryna 20–200 µg/min). **Azotany** w małych dawkach obniżają

napięcie naczyń żylnych (*preload*), co jest wskazane u chorych z retencją płynów i zastojem. **Nitropursydek sodu** działa rozszerzająco na mięśniówkę tętnic (*afterload*) i jest preferowany w kryzysach nadciśnieniowych. Wskazane jest łączenie go z diuretykami (furosemid *i.v.*). Wazodylatatory powinny być ostrożnie stosowane w ciężkiej stenozie zastawki mitralnej i ujścia drogi odpływu lewej komory. W trakcie stosowania wlewu konieczne jest ciągłe monitorowanie ciśnienia skurczowego lewej komory i miareczkowanie leków tak, by utrzymywało się powyżej 90 mm Hg. Przedłużające się podawanie nitropursydku sodu grozi uszkodzeniem nerek i wątroby przez toksyczne metabolity (tiocyjaniany i cyjanki).

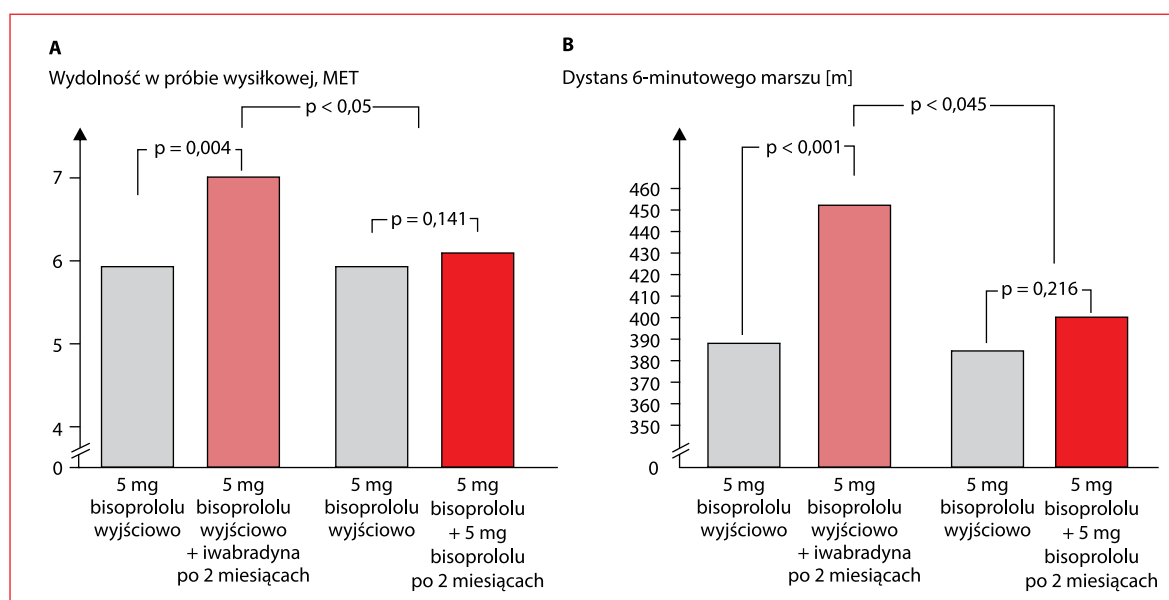
Leki zwalniające częstość akcji serca

Pacjenci z utrzymującą się tachykardią i zgłaszający uczucie napadowego kołatania serca odnoszą subiektywną korzyść z zastosowania leków chronotropowo ujemnych. Leczeniem pierwszego rzutu jest zastosowanie **beta-adrenolityków**. Alternatywnym lub addycyjnie działającym lekiem jest **iwabradyna**, nowoczesny selektywny antagonistą kanałów f węzła zatokowo-przedsionkowego powodujący spowolnienie depolaryzacji spoczynkowej. Jej podanie należy rozważyć u chorych z niską frakcją wyrzutową lewej komory (EF, *ejection fraction*) do 35%, u których częstość pracy serca utrzymuje się ≥ 70 uderzeń na minutę pomimo stosowania leczenia beta-adrenolitycznego (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B). **Iwabradyna** nie tylko redukuje częstość ponownych hospitalizacji, ale również istotnie poprawia jakość życia pacjentów z niewydolnością serca. Warto podkreślić, że jakość życia zmieniała się odwrotnie proporcjonalnie do spoczynkowej częstości pracy serca — oznacza to, że działanie przeciwtachyarytmiczne, jakie cechuje iwabradynę, przekłada się właśnie na lepsze samopoczucie chorego (ryc. 2) [2]. Ocena wydolności fizycznej pokazała, że pacjenci leczeni iwabradyną przez okres 2 miesięcy są w stanie pokonać dystans o około 15% dłuższy w porównaniu z chorymi leczonymi konwencjonalnie (ryc. 3) [3].

Trzecim lekiem zalecanym u chorych z niewydolnością i niedostatecznie kontrolowaną częstością pracy serca jest **digoksyna**. Jej działanie sprowadza się do wydłużenia czasu przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym oraz okresu refrakcji komór. Poprzez aktywność inotropową dodatnią lek



Rycina 2. Jakość życia u chorych z niewydolnością serca w zależności od stopnia kontroli czynności serca — leczenia iwabradyną v. placebo (źródło [2]); KCCQ — *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*



Rycina 3. Wydolność wysiłkowa oraz dystans 6-minutowego marszu — strategia leczenia iwabradyną w porównaniu ze zwiększeniem dawki beta-adrenolityku: zmiana wydolności fizycznej po 2 miesiącach oceniania w próbie wysiłkowej (A) i teście 6-minutowego marszu (B) (wg Amosova i wsp., 2011 [3])

poprawia wypełnienie łożyska naczyniowego, niwelując objawy osłabienia i duszności chorego. **Digoksyna** powinna być rozważona u chorych z obniżoną EF poniżej 45% nietolerujących beta-adrenolityków w celu redukcji ryzyka hospitalizacji (IIb B). W wybranych przypadkach digoksyna może być łączona z beta-adrenolitykiem. Skorzystanie z tej furtki należy rozważyć u chorych z podwyższoną częstością pracy serca pomimo stosowania maksymalnych to-

lerowanych dawek beta-adrenolityku (IIb B). Połączenie digoksyny i beta-adrenolityku jest zalecane szczególnie u pacjentów ze współistniejącym migotaniem przedsionków.

Leki inotropowo dodatnie

U chorych z ciężką niewydolnością serca (NYHA [New York Heart Association] IV) i utrzymującym się niskim ciśnieniem tętniczym, któremu towarzyszy

uczucie duszności i osłabienia, wskazane jest włączenie leków inotropowych w celu kontroli objawów. Stosowanie dopaminy we wlewie w dawkach 0,5–5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ poprawia kurczliwość mięśnia lewej komory i przeciwdziała hipotonii poprzez wazokonstrykcję naczyń obwodowych [4]. Chorzy ze schyłkową niewydolnością serca mogą odnosić korzyści z przedłużonego **wlewu katecholamin**.

W ostrej niewydolności serca lekami, które częściowo redukują dyskomfort chorego, subiektywne uczucie duszności i pobudzenie, są **opioidy**. Poprzez działanie uspokajające, przeciwbólowe i anksjolityczne pomagają lepiej tolerować okres zaostrzenia choroby. Opioidy posiadają działanie rozszerzające naczynia i wpływają na redukcję obciążenia wstępnego, a także zmniejszają napięcie układu współczulnego [5]. U chorych z objawami niewydolności serca i ostrym zespołem wieńcowym opioidy dodatkowo zmniejszają uczucie bólu w klatce piersiowej. Należy pamiętać o działaniach niepożądanych, które mogą się pojawić w trakcie leczenia: depresja napędu oddechowego, nudności i wymioty.

W obserwacji długofalowej dobra kontrola objawów niewydolności serca przekłada się na zwięk-

szenie satysfakcji chorego ocenianej w badaniach klinicznych, w których stosowano kwestionariusze jakości życia. Lekami, które poprawiają jakość życia w obserwacji odległej, są inhibitory ACE i ARB [6].

Piśmiennictwo

1. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* [Practice Guideline]. 2012; 33: 1787–1847.
2. Ekman I., Chassany O., Komajda M. i wsp. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2395–2404.
3. Amosova E., Andrejev E., Zaderej I. i wsp. Efficacy of ivabradine in combination with Beta-blocker versus uptitration of Beta-blocker in patients with stable angina. *Cardiovasc. Drugs Ther.* [Randomized Controlled Trial]. 2011; 25: 531–537.
4. Gardner R., McDonagh T., Walker N. Heart Failure. Specialist Handbook in Cardiology. Oxford 2007: 487.
5. Afshari R., Maxwell S.R., Webb D.J. i wsp. Morphine is an arteriolar vasodilator in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009; 67: 386–393.
6. Vizir V.A., Berezin A.E. Effect of long-term treatment with enalapril, losartan and their combination on the quality of life of patients with congestive heart failure. *Ter. Arkh.* [Clinical Trial Controlled Clinical Trial]. 2002; 74: 52–55.