

## Przegląd piśmiennictwa

Maciej Krzysztof Kluk

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

### Wpływ czynników socjopsychologicznych na ryzyko sercowo-naczyniowe – subanaliza badania PREDIMED

Celem hiszpańskiego randomizowanego kontrolowanego badania o akronimie PREDIMED (*Prevention with Mediterranean diet*), przeprowadzonego w latach 2003–2010, było porównanie skuteczności diety śródziemnomorskiej i diety ubogotłuszczowej w prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych. W grupie prawie 7500 chorych obciążonych wysokim wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym udowodniono, że dieta śródziemnomorska uzupełniona o oliwę z oliwek lub mieszankę orzechów może obniżyć częstość incydentów sercowo-naczyniowych o 30% w stosunku do diety ubogotłuszczowej. Ze uwagi na liczną reprezentację chorych obciążonych istotnie podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, Mejia-Lancheros i wsp. [1] dokonali subanalizy grupy chorych pod kątem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z czynnikami socjopsychologicznymi, takimi jak niski poziom edukacji, depresja i niski poziom wsparcia społecznego. Zagadnienie to było dotychczas analizowane, dostarczając sprzecznych wyników, wskazując jednak na możliwy związek czynników socjopsychologicznych z chorobowością i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. W Hiszpanii zapadalność i śmiertelność z powodu chorób układu krążenia jest stosunkowo niska w skali światowej, zaś dysproporcje w zakresie statusu socjoekonomicznego społeczeństwa nie należą do istotnych problemów wpływających na ogólny stan zdrowia. W związku z tym wydaje się, że profil epidemiologiczny uczestników badania PREDIMED może w stosunkowo niewielkim stopniu zaburzać ocenę wpływu czynników pozamiażdżycowych na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Do subanalizy włączono 7263 chorych obu płci (57,5% kobiet) w wieku 55–80 lat (średni wiek 67 lat) wyjściowo obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (rozpoznana cukrzyca typu 2 i/lub obecność  $\geq 3$  spośród następujących czynników ryzyka miażdżycy: nadciśnienie

tętnicze, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość, dodatni wywiad rodzinny przedwczesnego zawału serca lub nagłego zgonu sercowego) z uwzględnieniem ochronnego wpływu wysokiego stężenia cholesterolu frakcji HDL [*high-density lipoprotein*] oraz z udokumentowanymi w pełni czynnikami socjopsychologicznymi w rejestrze badania. Mediana czasu obserwacji wynosiła 4,8 roku. Z badania wykluczono osoby z udokumentowanymi chorobami układu krążenia w wywiadzie, ciężkimi chorobami przewlekłymi i uzależnieniami. Analizowanymi czynnikami socjopsychologicznymi były depresja rozpoznana na podstawie kryteriów *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV) lub oceny w skali depresji Becka, poziom edukacji (edukacja ponadpodstawowa, podstawowa i nieukończona edukacja podstawowa) oraz wsparcie socjalne w najbliższym otoczeniu (liczba osób mieszkających w jednym gospodarstwie domowym z pacjentem). Oceniano złożony punkt końcowy pod postacią pierwszorazowego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu, jak również każdy z punktów analizowano odrębnie. Ryzyko względne wystąpienia izolowanych punktów końcowych obliczano metodą wieloczynnikowej regresji Coxa.

Wstępna analiza danych wykazała, że 74,8% uczestników miało wykształcenie wyłącznie podstawowe, zaś 2,5% nie ukończyło szkoły podstawowej. U 18% uczestników badania wcześniej stwierdzano depresję, natomiast 10% osób mieszkało samotnie w gospodarstwie domowym (niski poziom wsparcia społecznego). Spośród klasycznych czynników ryzyka miażdżycy najliczniej było reprezentowane nadciśnienie tętnicze ( $n = 6620$ , czyli 91,1% populacji). Chorzy z maksymalnie podstawowym wykształceniem charakteryzowali się starszym wiekiem i otyłością, częściej były to osoby samotne i kobiety, z tendencją do depresji, natomiast spożywające mniej alkoholu i rzadziej palące papierosy. Osoby wspierane społecznie na niskim poziomie również częściej były płci żeńskiej, w starszym wieku, z niskim poziomem edukacji, tendencją do depresji i dyslipidemii, jakkolwiek paliły mniej papierosów. Depresja wiązała się z płcią żeńską, otyłością, dyslipidemią, wywiadem

rodzinnym choroby wieńcowej, niskim poziomem wsparcia społecznego i niskim poziomem edukacji, ale osoby te spożywały mniej alkoholu i paliły mniej papierosów niż chorzy bez depresji.

Zgodnie ze szczegółowymi wynikami ponadpodstawowy poziom edukacji był związany z mniejszą częstością incydentów sercowo-naczyniowych (odpowiednio 56 v. 224 zdarzenia, czyli 7,9/1000 osobolat v. 9,2/1000 osobolat;  $p = \text{NS}$ ), zaś wyższy poziom wsparcia społecznego i brak depresji wiązały się z większą częstością zdarzeń (odpowiednio: 257 v. 23 zdarzenia, czyli 9,1 v. 7,5/1000 osobolat oraz 248 v. 32 zdarzenia, czyli 9,6 v. 5,7/1000 osobolat przy poziomie istotności  $p = \text{NS}$  w obu przypadkach). Niski poziom edukacji (maksymalnie podstawowy) był związany z podwyższonym ryzykiem udaru mózgu (wskaźnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 1,83; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,09–3,09), przy czym tendencja ta była silniejsza u mężczyzn niż u kobiet (odpowiednio HR 2,11 v. 1,46;  $p = 0,026$ ).

Podwyższona częstość udaru mózgu u chorych z niskim poziomem edukacji może być związana z mniejszą dbałością tych osób o własne zdrowie, rzadszym korzystaniem z programów profilaktycznych i gorszą kontrolą klasycznych czynników ryzyka miażdżycy. W przypadku depresji jej „ochronny” wpływ na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych może się wiązać z częstymi wizytami powyższych pacjentów w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej, prawidłowym leczeniem psychiatrycznym i skuteczną terapią innych schorzeń współistniejących, w tym predysponujących do miażdżycy, natomiast niski poziom wsparcia społecznego zdarzał się relatywnie rzadko w badanej grupie.

Do ograniczeń pracy autorzy zaliczyli ilościowe i jakościowe ograniczenie czynników socjopsychologicznych, niedoszacowanie osób pozostających pod opieką instytucjonalną, niedoszacowanie częstości depresji w społeczeństwie. Nie rozgraniczono również wpływu etiologii udaru mózgu mimo różnej epidemiologii, podłoża i sposobów postępowania w przypadku udarów niedokrwiennych i krwotocznych [1].

**W populacji chorych obciążonych pierwotnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym niski poziom wykształcenia jest związany z większą częstością występowania udaru mózgu [1].**

### **Wpływ płci na rokowanie u chorych z kardiomiopatią przerostową — analiza populacji chińskiej**

Kliniczne znaczenie kardiomiopatii przerostowej (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*), mimo jej rzadkiego występowania w populacji ogólnej, polega przede wszystkim na zagrożeniu nagłym zgonem sercowym pacjentów w młodym

wieku. Jednocześnie w grupie genetycznie uwarunkowanych chorób układu krążenia jest to najczęściej występująca patologia. Dotychczasowe dane na temat znaczenia płci w przebiegu i rokowaniu chorych z HCM są rozbieżne. Chińscy autorzy, Yilu Wang i wsp. [2], przeanalizowali grupę 621 chorych z HCM badanych w latach 1999–2011 w szpitalu Chińskiej Akademii Nauk Medycznych w Fuwai. Chorych z HCM identyfikowano za pomocą badania echokardiograficznego na podstawie grubości przegrody międzykomorowej minimum 15 mm lub 13 mm w przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego HCM. Jednocześnie wykluczano wtórne przyczyny przerostu, takie jak niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, nabyte wady zastawkowe, wrodzone wady serca, amyloidoza. Z badania wykluczono również chorych z ciężką zaawansowaną niewydolnością serca (III i IV klasa wg *New York Heart Association* [NYHA]). Oceniano pierwszorzędowe punkty końcowe, tj.: śmiertelność ogólną, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym nagły zgon sercowy, zgon zależny od niewydolności serca, udar mózgu zakończony zgonem, jak również drugorzędowe punkty końcowe, tj.: progresję do ciężkiej objawowej niewydolności serca w trakcie obserwacji, przejściową ostrą niewydolność serca, wystąpienie epizodu odwracalnego częstoskurczu komorowego i/lub migotania komór, rozładowanie kardiowertera-defibrylatora, wystąpienie epizodu migotania przedsionków, konieczność leczenia zabiegowego (implantacja urządzenia do elektroterapii, alkoholowa ablacja przegrody międzykomorowej, miektomia), udar mózgu niezakończony zgonem.

W grupie 621 chorych było 460 mężczyzn oraz 161 kobiet (26%), przy czym kobiety w momencie rozpoznania choroby były istotnie starsze niż mężczyźni (odpowiednio  $49,6 \pm 17,2$  v.  $46,7 \pm 14,4$  lat;  $p = 0,033$ ), rzadziej występowały u nich nieprawidłowości załamka T w elektrokardiogramie ( $98/161$ , 60,9% v.  $336/460$ , 73%;  $p = 0,004$ ) oraz cechował je mniejszy wymiar końcoworozkurczowy lewej komory ( $42,3 \pm 5,8$  v.  $45,4 \pm 5,8$  mm;  $p < 0,001$ ) przy porównywalnych wymiarach lewego przedsionka. Częściej natomiast stwierdzano u kobiet cechy zawężania drogi odpływu lewej komory ( $72/161$ , 44,7% v.  $149/460$ , 32,4%;  $p = 0,005$ ) z istotnie wyższym gradientem ciśnienia ( $81,9 \pm 41,0$  v.  $71,9 \pm 27,3$  mm Hg;  $p = 0,034$ ).

Okres obserwacji wynosił 2–7 lat (średnio ok. 4 lat). W tym czasie zmarło 47 chorych (7,6%), w tym 89% z przyczyn sercowo-naczyniowych (19 nagłych zgonów sercowych, 15 zgonów związanych z niewydolnością serca i 8 udarów mózgu zakończonych zgonem). U 5 chorych przyczyna zgonu była pozaserkowa (nowotwory złośliwe, niewydolność nerek). Wskaźnik rocznej śmiertelności w całej grupie oszacowano na 1,34%/rok. Śmiertelność ogólna i z przyczyn sercowo-naczyniowych były istotnie wyższe u kobiet niż u mężczyzn ( $19/161$ , 11,8% v.  $28/460$ , 6,1%;  $p = 0,018$  oraz  $17/161$ , 10,6% v.  $25/460$ , 7,6%;

$p = 0,026$ ). U kobiet częściej dochodziło również do rozwoju niewydolności serca (34/161, 21,1% v. 55/460, 12,0%;  $p = 0,004$ ). W analizie Kaplana-Meiera oraz jedno- i wieloczynnikowej regresji Coxa wykazano, że kobiety były obciążone wyższym ryzykiem zgonu z przyczyn ogólnych (HR 1,87; 95% CI: 1,04–3,35;  $p = 0,035$ ), z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 1,88; 95% CI: 1,02–3,48;  $p = 0,045$ ) oraz progresji do niewydolności serca (HR 1,71%; 95% CI: 1,12–2,63;  $p = 0,014$ ) w stosunku do mężczyzn. Wyniki nie zależały od zmiennych towarzyszących, takich jak: wiek, występowanie omdleń, wywiad rodzinny nagłego zgonu sercowego, maksymalna grubość przegrody międzykomorowej, klasa niewydolności serca według NYHA, obecność zawężenia drogi odpływu lewej komory. Potwierdzono również, że kobiety w wieku przed menopauzą (< 50. r.) są bardziej narażone na zgon z przyczyn ogólnych, sercowo-naczyniowych i progresję do niewydolności serca zarówno w stosunku do starszych kobiet, jak i mężczyzn. Progresja do niewydolności serca była istotnie szybsza u chorych z zawężeniem drogi odpływu lewej komory, przy czym zależność ta była najsilniej wyrażona u kobiet ( $p = 0,050$ ). Wymiar lewego przedsionka zidentyfikowano jako czynnik ogólnego ryzyka zgonu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, progresji do niewydolności serca oraz udaru mózgu, natomiast wystąpienie epizodu migotania przedsionków – jako czynnik ryzyka progresji do niewydolności serca i udaru mózgu.

Do możliwych ograniczeń badania należy zaliczyć rekrutację chorych z jednego (choć wysokospecjalistycznego, referencyjnego i obejmującego zasięgiem znaczny obszar Chin) ośrodka. Badana grupa składała się z 3-krotnie większej liczby mężczyzn niż kobiet, co jednak odzwierciedla epidemiologię choroby. Klinicznie kobiety charakteryzowały się cięższym obrazem klinicznym HCM, z wyższym gradientem średnim w drodze odpływu lewej komory. Ograniczenia terapii inwazyjnej w Chinach oraz jej rodzaj mogły wpływać na wybór części chorych w zakresie preferowanego leczenia farmakologicznego.

Zauważono, że większa śmiertelność i przebieg kliniczny HCM u kobiet dotyczyły tych w wieku przed menopauzą, co można tłumaczyć niekorzystnym wpływem estrogenów na rozwój dysfunkcji rozkurczowej niezależnej od nadciśnienia tętniczego. Interesujący jest również fakt, że – mimo silnej zależności między powiększonym wymiarem lewego przedsionka a częstością epizodów migotania przedsionków – wymiar ten był niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca, udaru mózgu, jak również samodzielnym predyktorem śmiertelności całkowitej [2].

**Płeć żeńska wiąże się z pogorszeniem rokowania i rozwojem niewydolności serca u chorych z HCM, szczególnie w przypadku zawężenia drogi odpływu lewej komory. Związek ten jest bardzo silny w grupie kobiet w wieku przed menopauzą, co wymaga wyjaśnienia na podstawie dalszych badań [2].**

## Epidemiologia czynników ryzyka miażdżycy u osób z chorobą wieńcową poddanych angioplastyce wieńcowej w obserwacji 17-letniej – rejestr kliniczny Mayo Clinic

Choroby układu sercowo-naczyniowego i ich powikłania pozostają główną przyczyną zgonów na świecie, w tym w krajach o wysokim poziomie opieki zdrowotnej, mimo obserwowanej tendencji do obniżania się wskaźnika umieralności z powodu chorób układu krążenia. Stopniowa poprawa w zakresie zachowań prozdrowotnych i zwiększenie skuteczności kontroli klasycznych czynników ryzyka miażdżycy korzystnie wpływają na redukcję zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, lecz nadal nie udaje się zmniejszyć udziału chorób układu krążenia w epidemiologii światowej. Badania nad zmianami zachodzącymi przez lata w zakresie dominujących czynników ryzyka oraz sposobów ich kontroli mogą pomóc w poznaniu przyczyny tych paradoksalnych zjawisk.

Moo-Sik Lee i wsp. [3] przeprowadzili retrospektywną analizę danych pacjentów poddanych procedurze przeszłokrotnej angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) w Mayo Clinic w latach 1994–2010 (obserwacja trwająca > 17 lat). Do badania włączono ostatecznie dane z 25 519 hospitalizacji chorych (w tym hospitalizacji wielokrotnych), zgromadzone w Rejestrze PCI Mayo Clinic. W analizie danych uwzględniono wiek, płeć, datę PCI, wywiad rodzinny chorób układu krążenia, czynniki ryzyka, tj.: palenie tytoniu, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemię, wzrost i masę ciała (w celu obliczenia wskaźnika masy ciała [BMI, *body mass index*]) oraz leki stosowane w terapii choroby wieńcowej i czynników ryzyka miażdżycy w ciągu 3 dni przed pierwszą PCI (jeśli wielokrotna PCI, to w czasie tej samej hospitalizacji) i w dniu wypisania ze szpitala, tj.: kwas acetylosalicylowy, inhibitor konwertazy angiotensyny, beta-adrenolityk, lek hipolipemizujący. Wartości ciśnienia tętniczego zmierzone w możliwie najkrótszym czasie przed PCI (do roku przed procedurą) oraz wartości cholesterolu (maksymalne oprócz cholesterolu frakcji HDL, w przypadku którego brano pod uwagę wartość minimalną), również zmierzone najbliżej PCI (do 2 lat przed i 2 miesiące po procedurze), wykorzystywano do obliczenia wskaźnika ryzyka Framingham (FRS, *Framingham Risk Score*). Hospitalizacje podzielono na trzy 5-letnie grupy czasowe: 1994–1999 (okres 1.), 2000–2005 (okres 2.) i 2006–2010 (okres 3.) pod kątem analizy statystycznej.

Średni wiek osób z badanej grupy wynosił  $66,5 \pm 12,1$  roku; 18 068 pacjentów, czyli 71%, stanowili mężczyźni. Analiza trendu liczby wykonywanych PCI niezależnie od płci wykazała stopniowy wzrost w okresie 1., następnie stabilizację w okresie 2., po czym stopniowo liczba procedur zmniejszała się w okresie 3. ( $p < 0,001$ ). Wiek pacjentów w trakcie wykonywania PCI stopniowo wzrastał we wszyst-

kich trzech okresach niezależnie od płci ( $p < 0,001$ ), przy czym kobiety były starsze od mężczyzn ( $p = 0,082$ ), przy stałej większej liczbie pacjentów płci męskiej. W badanym okresie wykazano trend w kierunku zwiększającego się BMI i wzrastającej częstości rozpoznawanych hipercholesterolemii, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy ( $p < 0,001$  w odniesieniu do każdego z wymienionych czynników), przy czym istotnie większy przyrost częstości występowania klasycznych czynników ryzyka miażdżycy zaobserwowano w grupie mężczyzn ( $p < 0,001$ ). Jednocześnie stwierdzono obniżenie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) w czasie, przy czym był on większy w grupie mężczyzn ( $p < 0,001$ ). Nie obserwowano różnic w zakresie stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji HDL między mężczyznami i kobietami. W grupie mężczyzn natomiast zmniejszył się odsetek osób z wywiadem palenia papierosów w przeszłości ( $p < 0,001$ ), odwrotnie niż w przypadku kobiet ( $p = 0,042$ ). Nie zmieniła się natomiast liczba osób obecnie palących tytoń, niezależnie od płci. Proporcja osób z wywiadem zawału serca w ciągu 7 dni przed PCI uległa istotnemu zmniejszeniu w czasie ( $p < 0,001$ ) niezależnie od płci, aczkolwiek wywiad zawału serca częściej dotyczył mężczyzn.

Trend dotyczący 10-letniej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i FRS okazał się złożony; w okresie 1. występowała tendencja łagodnie wzrastająca, następnie stopniowy istotny spadek, po czym w okresie 3. ponowny wzrost zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej. Wypadkowy trend dla obu wskaźników był malejący zarówno w przypadku mężczyzn, jak i kobiet ( $p < 0,001$ ), jakkolwiek u kobiet FRS był istotnie wyższy niż u mężczyzn we wszystkich okresach, natomiast 10-letnia śmiertelność była większa w grupie mężczyzn ( $p < 0,001$ ).

Wypadkowy trend stosowania leków wierńcowych był wzrastający w całym analizowanym okresie, jakkolwiek ilość

stosowanych beta-adrenolityków znacząco się zmniejszyła po roku 2007, podobnie jak ilość inhibitorów konwertazy angiotensyny po roku 2006, niezależnie od płci – zarówno przy przyjęciu 3 dni przed planowaną PCI, jak i przy wypisaniu ze szpitala ( $p < 0,001$ ).

Do ograniczeń badania autorzy zaliczyli zastosowanie analizy retrospektywnej danych z rejestru prowadzonego przez jeden ośrodek, łącznie z możliwością błędów przy uzupełnianiu i kodowaniu danych dużej liczby chorych. Ponadto ocena FRS u pacjentów poddawanych PCI nie jest miarodajna, gdyż chorzy z tej grupy są wyjściowo w grupie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [3].

W obserwacji 17-letniej rozpowszechnienie klasycznych czynników ryzyka miażdżycy zwiększyło się przy zmniejszeniu zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Poprawie uległy profil ciśnienia tętniczego i profil lipidowy chorych, prawdopodobnie w wyniku stopniowego zwiększenia stosowania leków kontrolujących czynniki ryzyka [3].

## Konflikt interesów

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Mejia-Lancheros C., Estruch R., Martinez-Gonzalez M.A. i wsp. Impact of psychosocial factors on cardiovascular morbimortality: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc. Dis.* 2014; 14: 135.
2. Wang Y., Wang J., Zou Y. i wsp. Female sex is associated with worse prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy in China. *PLoS One* 2014; 9: e102969. doi:10.1371/journal.pone.0102969.
3. Lee M.S., Flammer A.J., Kim H.S. i wsp. The prevalence of cardiovascular disease risk factors and the Framingham Risk Score in patients undergoing percutaneous intervention over the last 17 years by gender: time-trend analysis from the Mayo Clinic PCI Registry. *J. Prev. Med. Public Health* 2014; 7: 216–229.