

Maciej Krzysztof Kluk

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

### Czy niedokrwistość może stanowić istotny czynnik predykcyjny incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z migotaniem przedsionków? Badanie prospektywne

Tajwańscy autorzy pracy, Wen-Hsien Lee i wsp. [1], postawili na wstępie interesujące pytanie: czy skoro niedokrwistość dotyka niemal 25% populacji ogólnej na świecie i stanowi niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego związany ze zwiększoną śmiertelnością u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, przerostem lewej komory, przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą i ostrymi zespołami wieńcowymi, to podobna zależność dotyczy również migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) jako najczęstszej arytmii w populacji? Analiza piśmiennictwa wskazuje, że istnieją dane wyraźnie wskazujące, że tak jest w istocie. Autorzy prezentowanej pracy starali się natomiast udowodnić, że niedokrwistość ma istotną dodaną wartość predykcyjną w przypadku pacjentów z arytmią i obciążonych znanymi innymi czynnikami pogarszającymi rokowanie, przede wszystkim wybranymi parametrami echokardiograficznymi.

Badanie zaprojektowano jako analizę prospektywną o charakterze obserwacyjnym. Włączono do niego pacjentów z przetrwałym AF (definiowanym jako udokumentowany czas trwania arytmii  $\geq 7$  dni), których poddano pełnemu badaniu echokardiograficznemu. Kryteriami wyłączenia były: zła jakość wizualizacji przekłatkowej, istotna choroba zastawkowa, udokumentowane krwawienie ostre lub przewlekłe, niedobór żelaza, witaminy B<sub>12</sub> lub kwasu foliowego. Po spełnieniu powyższych kryteriów i wyrażeniu pisemnej zgody do badania ostatecznie włączono 166 pacjentów z arytmią.

Przekłatkowe badanie echokardiograficzne przeprowadzał jeden doświadczony lekarz zgodnie z zasadą zaślepienia pod względem danych klinicznych pacjenta, w tym chorób współistniejących. Autorzy dokładnie przedstawili metodologię badania i sposoby analizy wybranych wskaźników echokardiograficznych, tj: profilu napływu mitralnego (prędkość maksymalna fali wczesnego napływu mitralnego [E], czas deceleracji fali E [EDT, *E-wave deceleration time*], prędkość maksymalna w czasie skurczu przedsionka [A], wskaźnik E/A), frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), masy lewej komory (LVM, *left ventricular mass*), wskaźnika masy lewej komory (LVMI, *left*

*ventricular mass index*), objętości lewego przedsionka (LAV, *left atrium volume*), wskaźnika objętości lewego przedsionka (LAVI, *left atrium volume index*). Ze względu na ocenę w trakcie niemiarowej arytmii autorzy określili również precyzyjnie metody standaryzacji oceny parametrów w czasie, odnosząc pomiary do odpowiednio zdefiniowanego cyklu pracy serca (wykluczono pacjentów ze zbyt szybką odpowiedzią komorową). Ponadto zebrano dane z wywiadu lekarskiego odnośnie standardowo definiowanych danych demograficznych i chorób współistniejących, takie jak: wiek, płeć, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa (CAD, *coronary heart disease*), udar mózgu, przewlekła niewydolność serca (CHF, *chronic heart failure*), wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), ciśnienie tętnicze, stosowane leki wpływające na układ sercowo-naczyniowy, parametry laboratoryjne. Niedokrwistość zdefiniowano zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia jako stężenie hemoglobiny poniżej 12 g/dl u kobiet i mniej niż 13 g/dl u mężczyzn. Punktami końcowymi badania były zgon z każdej przyczyny oraz hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

Pacjentów podzielono na dwie grupy – z niedokrwistością i bez niej (odpowiednio AN+ i AN- na potrzeby tego opracowania). Do grupy AN+ zaklasyfikowano 54 osoby, do grupy AN- natomiast – 112 pacjentów. Średni wiek całej grupy wynosił  $71,0 \pm 10,0$  lat, zaś średnie stężenie hemoglobiny (Hb) –  $13,4 \pm 2,2$  g/dl. Istotnie starszą grupą była AN+ (odpowiednio  $74,4 \pm 8,0$  v.  $69,4 \pm 10,4$  roku;  $p = 0,003$ ), zaś rozkład płci w obu grupach był równomierny z przewagą mężczyzn (68,1% w całej grupie). W grupie AN+ istotnie częściej występowały CHD i CHS; pozostałe choroby nie różniły się istotnie częstością występowania. Grupa AN+ charakteryzowała się istotnie niższymi wartościami ciśnienia rozkurczowego, cholesterolu całkowitego, wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) i stężenia Hb. Obie grupy były leczone porównywalnie, z wyjątkiem częstszego stosowania diuretyków i rzadszego stosowania beta-adrenolityków w grupie AN+. Obie grupy nie różniły się użyciem leków przeciwplatekcyjnych ani przeciwkrzepliwych. Obie grupy istotnie się różniły parametrami echokardiograficznymi (tab. 1). Okres obserwacji do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosił dla całej grupy 20 miesięcy (zakres między 25. a 27. kwartylem [IQR,

**Tabela 1.** Różnice między grupami w zakresie ocenianych wskaźników echokardiograficznych (źródło [1])

Parametr	Grupa		p
	AN+ (n = 54)	AN- (n = 112)	
LAVI [ml/m <sup>2</sup> ]	52,5 ± 21,1	45,7 ± 18,9	0,047
LVMI [g/m <sup>2</sup> ]	149,7 ± 37,7	135,6 ± 41,5	0,041
LVEF [%]	53,7 ± 15,5	54,5 ± 14,1	0,724
E [cm/s]	106,5 ± 23,8	92,3 ± 21,1	< 0,001
EDT [ms]	156,5 ± 48,3	147,8 ± 45,3	0,270
A [cm/s]	8,0 ± 2,0	9,0 ± 2,5	0,009
E/A	14,1 ± 5,4	11,0 ± 4,0	< 0,001

Objaśnienia skrótów w tekście

interquartile range] wynosił 14–32 miesięcy). Obserwowano wystąpienie 49 zdarzeń, w tym 21 zgonów i 28 hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca.

W analizie jednoczynnikowej zidentyfikowano następujące predyktory wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z AF: starszy wiek, obecność CHF, stosowanie diuretyków, obniżony BMI, obniżony szacunkowy GFR (eGFR, *estimated GFR*), niższe stężenie Hb (wskaźnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,789, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,700–0,890;  $p < 0,001$ ), obniżoną LVEF, mniejszą prędkość fali A, podwyższony LVMI, większą prędkość fali E, EDT i podwyższony wskaźnik E/A. W analizie wieloczynnikowej natomiast istotny związek wykazano w odniesieniu do: podwyższonego LVMI, obniżonego BMI, eGFR i stężenia Hb (HR 0,827, 95% CI: 0,709–0,964;  $p = 0,015$ ). Analiza krzywych Kaplana-Meiera dla okresu wolnego od zdarzeń niepożądanych wykazała istotnie korzystniejszy profil w grupie AN- ( $p < 0,001$ ). Biorąc pod uwagę wyniki analiz jedno- i wieloczynnikowej, porównano również wartość predykcyjną wystąpienia zdarzeń niepożądanych trzech modeli czynników – modelu klinicznego (wiek, BMI, eGFR, CHF, stosowanie diuretyków), modelu klinicznego wspartego parametrami echokardiograficznymi (LVEF, LVMI, E/A) oraz modelu uwzględniającego dodatkowo niedokrwistość. Uzyskano najkorzystniejszą wartość predykcyjną w teście  $\chi^2$  dla modelu trzeciego ( $p = 0,01$ ) [1].

Do ograniczeń badania zaliczono: brak możliwości wykluczenia chorych stosujących leczenie hipotensyjne, przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwie z powodów etycznych, wykluczenie części pacjentów, u których występowały ograniczenia w zakresie obrazowania echokardiograficznego, niekorzystny względny stosunek małej liczby punktów końcowych (49) do dużej liczby analizowanych zmiennych wpływających na ich wystąpienie [1].

**W grupie pacjentów z AF stężenie hemoglobiny jest użytecznym i łatwo dostępnym parametrem pozwalającym zwiększyć wartość predykcyjną profilu klinicznego i parametrów echokardiograficznych w odniesieniu do wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych.**

### Czy upośledzona funkcja rozkurczowa stanowi czynnik ryzyka rozwoju migotania przedsionków? Głos norweskich badaczy z badania *Tromsø* w znanej dyskusji

Dysfunkcja rozkurczowa oraz powiększony wymiar lewego przedsionka (LA, *left atrial*) stanowią dość dobrze udokumentowane czynniki ryzyka rozwoju AF, co potwierdzono między innymi w badaniach *Framingham* i *ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study)*. Autorzy prezentowanej pracy postulują potrzebę przeprowadzenia analizy z udziałem dużej populacji poddanej dłuższemu czasowi obserwacji w celu ostatecznego udokumentowania tych zależności.

Do badania włączono ostatecznie 2406 pacjentów z grupy osób obserwowanych w dużym prospektywnym populacyjnym badaniu obserwacyjnym *Tromsø 4* prowadzonym w Norwegii w latach 1994–1995 (łącznie 27 158). Kryteriami wyłączenia z prezentowanego badania były: brak zgody, brak wszystkich wymaganych wizyt, brak danych echokardiograficznych, obecność AF w wywiadzie, brak danych na temat obecności AF, wiek poniżej 50. roku życia. Kwestionariusze oceny obejmowały: spożywanie alkoholu, spożywanie kawy, palenie tytoniu, obecność cukrzycy, leczenie hipotensyjne, obecność kołatań serca, obecność CHD (przebyty zawał serca), obecność tyreopatii, aktywność fizyczną, wartość BMI, wartość ciśnienie tętnicze, częstość pracy serca, wybrane parametry laboratoryjne. Dokładną metodologię przeklatkowego badania echokardiograficznego opisano w tekście cytowanego artykułu, natomiast ocenie poddano: parametry funkcji rozkurczowej na podstawie profilu napływu mitralnego (fala E, fala A, wskaźnik E/A, EDT) oceniane w czasie tego samego cyklu pracy serca, LVEF, wielkość LA. Przerost mięśnia lewej komory oceniano w prezentacji *M-mode* jako końcoworozkurczową grubość ściany tylnej ponad 14 mm i/lub końcoworozkurczową grubość przegrody międzykomorowej ponad 14 mm. Przeprowadzono przy tym subanalizę powtarzalności wyników badań echokardiograficznych przeprowadzanych przez dwóch niezależnych echokardiografistów w podgrupie

58 pacjentów. Klasyfikację stopnia dysfunkcji rozkurczowej i wielkości LA przeprowadzono zgodnie z kryteriami opublikowanymi przez Nagueh w 2009 roku. Punktem końcowym było wystąpienie jakiegokolwiek formy AF w trakcie obserwacji w okresie od 1994 do 2010 roku. Wśród incydentów arytmicznych nie uwzględniano napadów AF w czasie ostrego zawału serca, okresu okołoperacyjnego ani w trakcie ostatniego tygodnia życia pacjenta.

W całej grupie było 1170 mężczyzn (48,6%) i 1236 kobiet (51,4%). W trakcie obserwacji epizod AF wystąpił u 193 kobiet (15,6%) i 269 mężczyzn (23%) – łącznie u 462 pacjentów (19,2%), co oznacza wskaźniki na poziomie 11,2/1000 osobolat w przypadku kobiet i 17,5/1000 osobolat w odniesieniu do mężczyzn. Pacjenci, u których wystąpiło AF, byli istotnie starsi, mieli wyższe ciśnienie tętnicze, wyższe wartości cholesterolu całkowitego i BMI, większą powierzchnię ciała (BSA, *body surface area*), częściej występowały u nich CHD, cukrzyca, kołatania serca, zastawkowa choroba serca, niewydolność serca, przerost lewej komory, częściej też przyjmowali leki hipotensyjne. Ponadto grupę tę cechowały wyższe wartości LVM, większe wielkość LA, wskaźnik E/A i EDT. Pacjenci z AF spożywali mniej alkoholu i wykazywali mniejszą aktywność fizyczną.

Przeprowadzono wiele analiz służących porównaniu wartości predykcyjnej wystąpienia AF zależnie od wielkości LA oraz stopnia nasilenia dysfunkcji rozkurczowej przy uwzględnieniu charakterystyki klinicznej populacji. Jako silny niezależny czynnik predykcyjny zidentyfikowano wielkość LA, przy czym siła predykcji wzrastała wraz z powiększeniem wymiaru LA. Dysfunkcja rozkurczowa mierzona jako profil napływu mitralnego wykazywała związek

z wystąpieniem AF o znacznie mniejszej sile w stosunku do objętości LA, przy czym w obu przypadkach wyższe wartości parametrów zwiększały prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego, zaś model oparty na obu parametrach wykazywał wielokrotnienie wartości predykcyjnej. Nie stwierdzono różnic między płciami w zakresie opisywanych zależności.

Do ograniczeń badania autorzy zaliczyli: możliwość niezarejestrowania wszystkich przypadków AF (incydenty bezobjawowe, napadowe krótkotrwałe AF), brak oceny profilu mitralnego podczas próby Valsalvy, ocenę wielkości LA poprzez pomiar objętości oraz fakt przeprowadzenia pomiarów u osób rasy kaukaskiej, co ogranicza możliwość ekstrapolowania wyników na populację ogólną [2].

Dysfunkcja rozkurczowa stanowi czynnik ryzyka rozwoju AF. Powiększony wymiar LA, będący parametrem dysfunkcji rozkurczowej, stanowi niezależny czynnik ryzyka wystąpienia AF niezależnie od płci, natomiast dodanie parametrów napływu mitralnego istotnie zwiększa wartość predykcyjną.

## Konflikt interesów

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Lee W.H., Hsu P.C., Chu C.Y. i wsp. Anemia as an independent predictor of adverse cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation. *Int. J. Med. Sci.* 2015; 12: 618–624.
2. Tiwari S., Schirmer H., Jacobsen B.K. i wsp. Association between diastolic dysfunction and future atrial fibrillation in the Tromsø Study from 1994 to 2010. *Heart* 2015; 101: 1302–1308.