



PRACA ORYGINALNA

Heart rate variability in analysis of autonomic nervous system function in preterm infants

Zmienność zatokowego rytmu serca w ocenie aktywności autonomicznego układu nerwowego u dzieci urodzonych przedwcześnie

Marta Makowska et al.

str. 545

PRACE POGLĄDOWE

Leki przeciwnadciśnieniowe a skażenie rakotwórczymi nitrozoaminami
The antihypertensive drugs and contamination with carcinogenic nitrosamines

Jan Tatariewicz, Magdalena Bujalska-Zadrożny

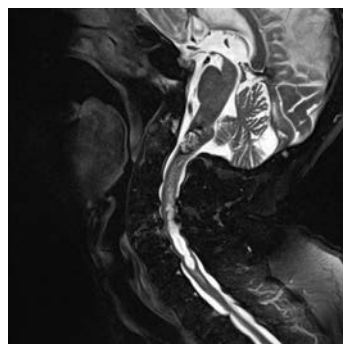
str. 556

Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca
The purpose of electrocardiography in acute and chronic diseases with right ventricular involvement

Joanna Radochońska i wsp.

str. 572

PRACE KAZUISTYCZNE



Zatorowość płucna u chorych po krwawieniu do ośrodkowego układu nerwowego
Pulmonary embolism in patients after central nervous system haemorrhage

Kamil Klimczyk i wsp.

str. 593

Atrioventricular junction ablation as a bridging treatment
Ablacja łącza przedsionkowo-komorowego jako terapia pomostowa

Tomasz Pawlik et al.

str. 603

Zapalenie mięśnia sercowego związane z zakażeniem *S. paratyphi C*
Myocarditis related to *S. paratyphi C* infection

Jakub Włodarczyk i wsp.

str. 606

KARDIOLOGIA W OBRAZACH

Udar niedokrwienny mózgu leczony trombolitycznie jako pierwszy objaw śluzaka LA
Ischaemic stroke treated with thrombolysis as the first symptom of LA myxoma

Barbara Zając et al.

str. 614

WARSZAWA
29 LUTEGO 2020 ROKU
Hotel Golden Tulip Warsaw Centre
ul. Towarowa 2

SYMPOZJUM POST AHA

POD PATRONATEM
KLUBU 30 PTK ORAZ CZASOPISMA
CARDIOLOGY JOURNAL

Przewodniczący:

dr hab. n. med. Miłosz Jaguszewski, prof. nadzw., FESC
prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
prof. Juan Luis Gutiérrez-Chico, MD, Ph.D., FESC, FACC



19-0130.001.011

Szczegółowe informacje oraz rejestracja na stronie internetowej:

www.postaha.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)

REDAKTOR NACZELNA/Editor-in-Chief
Beata Wożakowska-Kapłon (Kielce)

ZASTĘPCA REDAKTOR NACZELNEJ/Deputy Editor
Jacek Kubica (Bydgoszcz)

SEKRETARZ REDAKCJI/Secretary
Iwona Gorczyca (Kielce)

**DZIAŁ „KARDIOLOGIA W OBRAZACH”/
/Section “Images in Cardiology”**
Jarosław D. Kasprzak (Łódź)

DZIAŁ „NIEWYDOLNOŚĆ SERCA”/Section “Heart Failure”
Małgorzata Lelonek (Łódź)

DZIAŁ „KARDIOCHIRURGIA”/Section “Cardiac Surgery”
Ireneusz Haponiuk (Gdańsk)

DZIAŁ „ELEKTROTĘRAPIA”/Section “Electrotherapy”
Jacek Gajek (Wrocław)

**DZIAŁ „DIAGNOSTYKA KARDIOLOGICZNA”/
/Section “Cardiology Investigations”**
Andrzej Cacko (Warszawa)

**DZIAŁ „KARDIOLOGIA I PRAWO”/
/Section “Cardiology and law”**
Kamila Koćanda (Kielce)

REDAKTOR PROWADZĄCA/Managing Editor
Joanna Gajkowska (Gdańsk)

RADA REDAKCYJNA/Editorial Board

Dániel Aradi (Budapeszt, Węgry)
Iwona Cygankiewicz (Łódź, Polska)
Krzysztof J. Filipiak (Warszawa, Polska)
Stefano De Servi (Pavia, Włochy)
Sergio Dubner (Buenos Aires, Argentyna)
Mariusz Gąsior (Zabrze, Polska)
Zbigniew Gąsior (Katowice, Polska)
Piotr Hoffman (Warszawa, Polska)
Claudio Hadid (Buenos Aires, Argentyna)
Violeta Iric-Cupic (Kragujevac, Serbia i Czarnogóra)
Young-Hoon Jeong (Jinju, Korea Południowa)
Jarosław Kaźmierczak (Szczecin, Polska)
Ewa Lewicka (Gdańsk, Polska)
Gregory Lip (Birmingham, Zjednoczone Królestwo)
Grzegorz Opolski (Warszawa, Polska)
Siniša Pavlović (Belgrad, Serbia i Czarnogóra)
Lech Poloński (Zabrze, Polska)
Piotr Pruszczyk (Warszawa, Polska)
Jolanta Siller-Matula (Wiedeń, Austria)
Ilke Sipahi (Cleveland, Stany Zjednoczone)
Jerzy K. Wranicz (Łódź, Polska)
Giuseppe Specchia (Pavia, Włochy)
Waldemar Wysokiński (Rochester, Stany Zjednoczone)
Wojciech Zaręba (Rochester, Stany Zjednoczone)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami redakcji.

„Folia Cardiologica” jest oficjalnym pismem Sekcji Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego: Chorób Serca u Kobiet, Echokardiografii, Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny, Kardiologii Dziecięcej, Kardiologii Eksperymentalnej, Interwencji Sercowo-Naczyniowych, Niewydolności Serca, Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku, Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Resuscytacji, Rytmu Serca, Wad Zastawkowych Serca, Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej

Folia Cardiologica, ISSN 2353-7752 (pod wcześniejszym tytułem *Folia Cardiologica Excerpta*, ISSN 1896-2475) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez wydawnictwo VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel. 58 320 94 94, faks 58 320 94 60, www.journals.viamedica.pl/fovia_cardiologica

Adres Redakcji: I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, ul. Grunwaldzka 45 25-736 Kielce, tel. 41 36 71 510, faks 41 36 71 396

Czasopismo (pod wcześniejszym tytułem *Folia Cardiologica Excerpta*) jest indeksowane w bazach Crossref, DOAJ (*Directory of Open Access Journals*), Google Scholar, Index Copernicus (86,40 pkt.), Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (2019 r., 20 pkt.), Polskiej Bibliografii Lekarskiej, ROAD i Ulrich's Periodicals Directory.

Za prenumeratę czasopisma „Folia Cardiologica” przysługuje 5 pkt. edukacyjnych*

(*na podstawie rozporządzenia ministra zdrowia z 6 października 2004 r. w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyków; Dz.U. nr 231, poz. 2326 z 22 października 2004 r.)

Prenumerata elektroniczna jest bezpłatna. Zamówienia drogą elektroniczną: e-mail: prenumerata@viamedica.pl

Reklamy: Należy się kontaktować z wydawnictwem VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Dział Reklam: ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel. 58 320 94 94, e-mail: dsku1@viamedica.pl

Za treść reklam redakcja nie ponosi odpowiedzialności.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie – w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakiegokolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane na drodze karnej.

Nota prawna: http://journals.viamedica.pl/fovia_cardiologica/about/legalNote

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej: www.journals.viamedica.pl/fovia_cardiologica



VIII Forum Chorób Sercowo-Naczyniowych z Lipidologią 2020

Zintegrowane podejście do pacjenta w 2020 roku.
Jak definiować i jak dążyć do normotonii, normoglikemii,
normolipemii, normotrombozy i normokardii?

PATRONAT



PRZEWODNICZĄCY KOMITETU NAUKOWEGO

prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

www.forum.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PARTNER



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).



19-0315.001.011

Spis treści/Table of Contents

PRACE ORYGINALNE/ORIGINAL PAPERS

Evaluation of autonomic nervous system function with heart rate variability analysis in preterm infants — a literature review

Ocena aktywności autonomicznego układu nerwowego na podstawie parametrów zmienności zatokowego rytmu serca u dzieci urodzonych przedwcześnie — przegląd piśmiennictwa

Marta Makowska, Jakub S. Gąsior, Wacław Kochman, Bożena Werner

545

PRACE POGLĄDOWE/REVIEW PAPERS

Leki przeciwnadciśnieniowe a skażenie rakotwórczymi nitrozoaminami

Jan Tatarkiewicz, Magdalena Bujalska-Zadrozny

556

The antihypertensive drugs and contamination with carcinogenic nitrosamines

Jan Tatarkiewicz, Magdalena Bujalska-Zadrozny

564

Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca

Joanna Radochońska, Monika Lisicka, Piotr Bienias

572

The purpose of electrocardiography in acute and chronic diseases with right ventricular involvement

Joanna Radochońska, Monika Lisicka, Piotr Bienias

583

PRACE KAZUISTYCZNE/CASE REPORTS

Zatorowość płucna u chorych po krwawieniu do ośrodkowego układu nerwowego — czy optymalizacja leczenia przeciwkrzepliwego jest możliwa?

Kamil Klimczyk, Iwona Gorczyca, Justyna Tracz, Anita Rosołowska, Beata Wożakowska-Kapłon

593

Pulmonary embolism in patients after central nervous system haemorrhage — is it possible to optimise antithrombotic therapy?

Kamil Klimczyk, Iwona Gorczyca, Justyna Tracz, Anita Rosołowska, Beata Wożakowska-Kapłon

598

Atrioventricular junction ablation as a bridging treatment of tachycardiomyopathy and renal insufficiency in the course of atrial fibrillation with high frequency ventricular rhythm

Ablacja łącza przedsionkowo-komorowego jako terapia pomostowa tachykardiomiopatii i niewydolności nerek w przebiegu migotania przedsionków z szybkim rytmem komór

Tomasz Pawlik, Agnieszka Wojdyła-Hordyńska, Grzegorz Hordyński, Marek Gierlotka

603

Zapalenie mięśnia sercowego związane z zakażeniem *Salmonella paratyphi C*

Jakub Włodarczyk, Piotr Koprowicz, Małgorzata Kurpesa, Jarosław D. Kasprzak, Anetta Bartczak, Zbigniew Deroń, Tomasz Rechciński

606

Myocarditis related to *Salmonella paratyphi C* infection

Jakub Włodarczyk, Piotr Koprowicz, Małgorzata Kurpesa, Jarosław D. Kasprzak, Anetta Bartczak, Zbigniew Deroń, Tomasz Rechciński

610

KARDIOLOGIA W OBRAZACH/IMAGES IN CARDIOLOGY

Udar niedokrwienny mózgu leczony trombolitycznie jako pierwsza manifestacja śluzaka lewego przedsionka

Barbara Zając, Ewa Szymczyk, Daniel Steter, Michał Domagała, Tomasz Kaszczyński, Arkadiusz Ammer, Paulina Wejner-Mik, Piotr Lipiec, Grzegorz Religa, Jarosław D. Kasprzak

614

Thrombolitically treated ischaemic stroke as first manifestation of left atrial myxoma

Barbara Zając, Ewa Szymczyk, Daniel Steter, Michał Domagała, Tomasz Kaszczyński, Arkadiusz Ammer, Paulina Wejner-Mik, Piotr Lipiec, Grzegorz Religa, Jarosław D. Kasprzak

615

NIEWYDOLNOŚĆ SERCA/HEART FAILURE

Amyloidoza serca – właściwe rozpoznanie i nowe terapie na horyzoncie

Katarzyna Holcman, Magdalena Kostkiewicz, Piotr Podolec, Paweł Rubiś

616

Cardiac amyloidosis – state-of-the-art diagnosis and emerging therapies

Katarzyna Holcman, Magdalena Kostkiewicz, Piotr Podolec, Paweł Rubiś

625

KARDIOCHIRURGIA/CARDIAC SURGERY

Metoda plastyki łuku aorty z zachowaniem przewodowego przepływu systemowego w leczeniu krytycznej koarktacji o morfologii *bovine trunk*

Ireneusz Haponiuk, Maciej Chojnicki, Konrad Paczkowski, Mariusz Steffens, Anna Romanowicz-Softyszewska, Marta Paśko-Majewska, Monika Opacian-Bojanowska, Wiktor Szymanowicz, Paweł Macko, Katarzyna Gierat-Haponiuk, Katarzyna Leszczyńska, Julia Haponiuk

634

Aortic arch reconstruction method with ductus-dependent systemic flow preservation in a critical 'bovine trunk' aortic coarctation treatment

Ireneusz Haponiuk, Maciej Chojnicki, Konrad Paczkowski, Mariusz Steffens, Anna Romanowicz-Softyszewska, Marta Paśko-Majewska, Monika Opacian-Bojanowska, Wiktor Szymanowicz, Paweł Macko, Katarzyna Gierat-Haponiuk, Katarzyna Leszczyńska, Julia Haponiuk

641

SPRAWOZDANIE/REPORT

Postępy farmakoterapii w prewencji chorób serca – skuteczne leki, nieskuteczne suplementy. Dane z ostatnich kongresów AHA i ACC

Dawid Miśkowiec, Jarosław D. Kasprzak

648

Advances in the pharmacological prevention of the heart diseases – effective drugs, ineffective diet supplements. Evidence from latest AHA and ACC congresses

Dawid Miśkowiec, Jarosław D. Kasprzak

655

Od Redaktora



**Szanowni Państwo,
Drodzy Czytelnicy,**

w numerze czasopisma *Folia Cardiologica* kończącym rok 2019 roku proponujemy Państwu lekturę pracy Marty Makowskiej i wsp. „Evaluation of autonomic nervous system function with heart rate variability analysis in preterm infants – a literature review” poświęconą analizie zmienności rytmu zatokowego serca u dzieci przedwcześnie urodzonych. Praca powstała na podstawie przeglądu piśmiennictwa zawartego w medycznych bazach danych *Medline*. Autorzy sugerują, że dzieci urodzone przedwcześnie są podatne na zaburzenia kontroli rytmu serca przez autonomiczny układ nerwowy wyrażone szybkimi i przejściowymi zmianami wartości tętna. Obserwuje się u nich wyższe wartości tętna oraz wybranych parametrów zmienności rytmu zatokowego sugerujące nadmierną dominację aktywności układu współczulnego.

Zachęcam również do zapoznania się z pracami poglądowymi zamieszczonymi w niniejszym numerze: „The antihypertensive drugs and contamination with carcinogenic nitrosamines” Jana Tatariewiczza i Magdaleny Bujalskiej-Zadroznej oraz „The purpose of electrocardiography in acute and chronic diseases with right ventricular involvement” Joanny Radochońskiej i wsp. Pierwsza z nich odnosi się do niezwykle aktualnego i ważnego problemu zanieczyszczeń leków w trakcie ich produkcji. W 2018 roku w niektórych lekach z grupy sartanów wykryto niewielkie ilości silnie rakotwórczego zanieczyszczenia N-nitrozodimetyloaminą z grupy N-nitrozoamin. W kolejnym roku zidentyfikowano siedmiu wytwórców trzech skażonych substancji czynnych (walsartanu, losartanu, irbesartanu) pochodzących z Chin, Indii oraz Meksyku. „Afera walsartanowa” wymusiła zmiany niektórych regulacji dotyczących leków, zwłaszcza wymagania dotyczące procedur analitycznych. Autorzy drugiej z prac poglądowych przedstawiają możliwości, jakich dostarcza elektrokardiografia w rozpoznawaniu i różnicowaniu chorób przebiegających z zajęciem prawego serca.

Dział prac kazuistycznych zawiera opisy przypadków trudnych i tym razem nietypowych. Również pozostałe stałe działy: kardiologii w obrazach, niewydolności serca i kardiochirurgii, są reprezentowane przez interesujące artykuły i doniesienia.

Zachęcając do lektury, Redakcja składa Państwu życzenia udanego 2020 roku – realizacji planów i przedsięwzięć, harmonijnego rozwoju oraz sił do mierzenia się z nie zawsze łatwą rzeczywistością.

Redaktor Naczelna

prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

Czytelnikom i Sympatykom czasopisma
życzymy
pomyślności i sukcesów
oraz wszelkiego dobra
w 2020 roku

*Redaktor Naczelna i Zespół Redakcyjny
„Folia Cardiologica”*



Evaluation of autonomic nervous system function with heart rate variability analysis in preterm infants – a literature review

Ocena aktywności autonomicznego układu nerwowego na podstawie parametrów zmienności zatokowego rytmu serca u dzieci urodzonych przedwcześnie – przegląd piśmiennictwa

Marta Makowska¹ , Jakub S. Gąsior^{2,3} , Wacław Kochman³ , Bożena Werner⁴ 

¹Department of Physiotherapy, 2nd Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

²Faculty of Health Sciences and Physical Education, Kazimierz Pułaski University of Technology and Humanities in Radom, Poland

³Clinical Department of Cardiology at Bielanski Hospital, Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

⁴Department of Paediatric Cardiology and General Paediatrics, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Abstract

Introduction. Preterm birth, despite the constant development of medicine and improved perinatal care, remains one of the greatest challenges in obstetrics. A prematurely born child presents a number of disorders, including abnormalities of the autonomic nervous system (ANS), which affect, among others, the functioning of the heart muscle. One method used to assess the influence of ANS activity on heart rate is the analysis of heart rate variability (HRV), which gives an indirect picture of its influence on the ability to adapt the systolic function of the ANS to external stimuli.

The aim of this study was to evaluate the activity of the autonomic nervous system on the basis of values of HRV parameters in children born prematurely on the basis of a literature review.

Material and methods. The literature review was carried out in accordance with PRISMA statement. Medical databases were reviewed including MEDLINE/PubMed, ProQuest, PEDro, Cochrane, and Embase using the key phrases: 'heart rate variability' in combination with 'preterm infants'.

Results. Between 1997 and 2018, 26 publications meeting the inclusion criteria were identified, of which 15 were selected for detailed analysis. Selected time and frequency domain HRV parameters were analysed in the review.

Conclusions. Preterm infants are susceptible to heart rhythm control disorders by the autonomic nervous system expressed by rapid and temporary changes in heart rate. They have higher heart rate and selected HRV parameters, suggesting a dominance of sympathetic activity in heart rate control. In addition, existing studies are not sufficiently systematic to be able to be compared to each other. Therefore, this subject requires further research.

Key words: heart rate variability, autonomic nervous system, prematurity

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 545–555

Introduction

Every year, around 15 million preterm infants are born worldwide, which means that one child in 10 is born early, and this percentage is growing [1]. Preterm infants show many developmental disorders caused by immaturity of the developing central nervous system (CNS), which are the cause of long hospital stays and often require the implementation of numerous medical procedures, including surgical, pharmacological and rehabilitation procedures [2]. The commonest health problems of preterm infants are: weight and growth deficiency, respiratory distress syndrome, vision and hearing disorders, prolonged hepatitis, feeding problems, risk of infection and early CNS damage caused by hypoxia and cerebral haemorrhage, which in consequence leads to numerous neurological and developmental disorders [2–4].

CNS damage is often accompanied by disorders of the autonomic nervous system (ANS). Abnormal activity of the ANS is associated with cardiovascular system malfunctioning [5]. Damage to sympathetic and parasympathetic fibres leads to pathological changes in the excitation of the sinus node, and thus to uncontrolled changes in heart rate [6]. There are a number of methods that allow for indirect and non-invasive determination of ANS activity, one of which is an evaluation of heart rate variability (HRV) [5].

HRV is defined as periodic changes in the duration of consecutive RR intervals between individual QRS complexes of sinus rhythm [5–7]. The interpretation of the results of parameters obtained in the fields of time, frequency and nonlinear methods allows for a determination of the extent of participation of sympathetic or parasympathetic systems, as well as of the two simultaneously in the regulation of heart rate [5, 8].

Since the publication of the Task Force guidelines in 1996 on the methodological aspects of HRV analysis [7], such a method has become a popular clinical and research tool [8]. HRV analysis from electrocardiographic examination has been particularly useful in cardiology, becoming an important tool for estimating the potential risk of heart disease and diagnosing cardiac rhythm modulation disturbances by ANS [5, 8].

Due to the delay in ANS maturity in newborns, the abovementioned feedback control mechanisms involved in the regulation of heart rate are not fully developed [9]. Therefore, a preterm infant may not adapt sufficiently to environmental, nutritional or iatrogenic external conditions due to ANS immaturity [10].

The aim of this study was to evaluate, on the basis of a review of the world literature, the activity of the ANS, expressed by the values of analysed parameters of HRV in premature children.

Material and methods

Our literature review was constructed on the basis of the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) Statement, which contains a set of elements necessary for the proper reporting of systematic literature reviews and/or meta-analyses. The document consists of a 27-part checklist and a four-phase flow chart illustrating the successive phases of the systematic literature review. It contained information on the number of publications found on the basis of the search criteria, the number of studies included and excluded, and the reason for the exclusion. The PRISMA report is not an instrument for assessing the quality of systematic reviews, but it can be useful for critical evaluation and for helping authors to improve the reporting of systematic reviews and meta-analyses. It can be used as a basis for reporting on systematic reviews and other types of research, in particular the evaluation of interventions [11].

In order to find appropriate publications, medical databases were reviewed including MEDLINE/PubMed, ProQuest, PEDro, Cochrane and Embase using the key phrase 'heart rate variability' in combination with 'preterm infants'.

The following HRV parameters were analysed: heart rate (HR) and/or mean RR interval (mRR); selected parameters of time analysis: standard deviation of NN intervals (SDNN); determining the total variation of sinus rhythm; square root of the mean square root of the sum of squares of differences between consecutive RR intervals (rMSSD) and the percentage of differences between successive sinus RR intervals that exceed 50 ms (pNN50) as an indicator of short-term variability; triangular interpolation of the histogram of NN intervals (TINN) calculated as the length of the base of the triangle which approximated the distribution of NN intervals on the time axis and of frequency analysis: total power (TP); determining the total effect of harmonic components on sinus rhythm and giving a comprehensive idea of the examined rhythm variation; power of the spectrum in the low frequency range (LF); power of the spectrum in the high frequency range (HF); power of the spectrum in the very low frequency range (VLF); power of the spectrum in the ultra low frequency range (ULF); and the ratio of low to high frequency spectrum power (LF/HF) as an indicator of sympathetic-parasympathetic functional equilibrium. Detailed characteristics of parameters and results are presented in Tables 1 and 2.

Results

Between 1997 and 2018, 26 publications that met our inclusion criteria were identified. Among the identified publications, 15 papers were included in the detailed

Table 1. Electrocardiographic (ECG) test characteristics and edition of data for heart rate variability (HRV) analysis and measured HRV parameters

Author, year of publication, ref.	ECG test characteristics and edition of data for HRV analysis	HRV parameters [unit] [for frequency parameters frequency bands]
Lindh et al., 1997 [22]	Sampling frequency: 1,000 Hz, secondary sampling rate 5 Hz, R-peaks detected by algorithm based on first ECG difference. Inverse of RR interval was used as instant HR	HR [bpm], LF power [$\log \text{mHz}^2$], HF power [$\log \text{mHz}^2$], LF/HF power
Mazursky et al., 1998 [21]	Chest and abdomen electrodes, 7-min ECG, 1 kHz sampling frequency	HR [bpm], LF [ms^2] (0.02–0.15 Hz), HF [ms^2] (0.15–1.5 Hz), LF/HF
Nakamura et al., 2005 [19]	150-min ECG recording, sampling rate: 1 kHz, secondary RR-sampling at 4 Hz using linear interpolation, Fourier transformer power spectrum calculation	LF [%] (0.04–0.15 Hz), HF [%] (0.15–0.4 Hz), LF/HF
Indic et al., 2008 [12]	90-min ECG, R-peaks detected using derivatives and a threshold algorithm, RR-series corrected for any artifacts and erroneously detected R-peaks, secondary sampling at 3 Hz	LF [ms^2], HF [ms^2], TP [ms^2]
Thiriez et al., 2009 [23]	Biopack system, chest drain, sampling rate: 1,000 Hz coarse-grained spectroscopic analysis (CGSA) of RR interval series to determine HRV power spectrum for each infant before Fourier transform	LF [ms^2] (0–0.2 Hz), HF [ms^2] (0.2–2 Hz), LF/HF, TP [ms^2]
Krueger et al., 2010 [14]	300-second, 3-lead ECG, sampling rate: 500 Hz, Matlab signal filtering, QRS complex detection algorithm	TP [ms^2] (0.04–2.0 Hz), HF [ms^2] (0.30–1.3 Hz), LF/HF
McCain et al., 2010 [18]	RR intervals recorded by ANSAR-1000 system, chest-placed electrodes, Fourier transformer frequency calculation, 10 min before, during and after feeding, 10 min after feeding	HR [bpm], LF [ms^2] (0.04–0.15 Hz), HF [ms^2] (0.15–1.0 Hz), LF/HF
Selig et al., 2011 [20]	An average 26-min ECG recording. Electrocardiographic data (1,000 consecutive RR intervals) detected digitally on the Polar Advanced S810i device. Discrete Fourier transformer used to decompose sequential RR interval series	SDNN [ms], RMSSD [ms], LF [ms^2], VLF [ms^2], HF [ms^2], LF/HF
Smith et al., 2013 [13]	ECG data from Mortar H12 and Holter monitors, 10 min before therapy, during therapy and 10 min after therapy, three bipolar leads, two chest leads, one grounding lead and Mason-Liker limb leads. Sampling frequency: 1,000 Hz, analogue ECG data converted to digital signal, R-peaks identified for HRV analysis	HR [bpm], SDNN [ms], RMSSD [ms], HF [ms^2]
Smith et al., 2013 [24]	8-hour ECG recording from Mortar H12 and Holter monitors, sampling rate: 1,000 Hz; from ECG data, variance in HF and LF regions isolated	HR [bpm], LF/HF
Dimitrijević et al., 2016 [10]	24-hour Holter ECG test analysing only normal NN intervals over at least 18 h using time analysis method. Other ectopic rhythms and artifacts manually identified and then excluded from HRV analysis	HR [bpm], SDNN [ms], RMSSD [ms]
Kommers et al., 2016 [15]	30 min 3-lead ECG, sampling rate: 125 Hz; QRS complex detection algorithm with special attention to R-peaks for RR intervals; 20 Hz secondary sampling using linear interpolation – calculation of frequency parameters using discrete Fourier transform	HR [bpm], SDNN [ms], RMSSD [ms], pNN50 [%], LF [ms^2] (0.04–0.15 Hz), HF [ms^2] (0.4–1.5 Hz), LF/HF
Silva et al., 2018 [16]	15-min ECG recording, back lying test with Polar RS800CX transmitter and watch; analysis with Kubios HRV Premium software	HR [bpm], SDNN [ms], RMSSD [ms], pNN50 [%], LF [ms^2], HF [ms^2], LF/HF, TP [ms^2]
Jost et al., 2018 [25]	Sampling frequency: 500 Hz, two electrodes placed on both sides used for test. At the same time, video recordings made during measurements. Synchronisation of sEMG measurement and video recording performed online in Polybench software	SDNN [ms], RMSSD [ms]
Latremouille et al., 2018 [17]	To analyse the parameters in time and frequency domain, 5-min episode from ECG recording was used. Three ECG leads were located on child's limbs. Sampling frequency: 5–80 Hz	SDNN [ms], RMSSD [ms], pNN50 [%], LF [ms^2], VLF [ms^2], HF [ms^2], LF/HF, TP [ms^2]

HR – heart rate; bpm – beats per minute; LF – low frequency; HF – high frequency; TP – total power; SDNN – standard deviation of NN intervals; RMSSD – square root of the mean square root of the sum of squares of differences between consecutive RR intervals; VLF – very low frequency; sEMG – thoracic surface electromyography; pNN50 – percentage of differences between successive sinus RR intervals that exceed 50 ms

Table 2. Basic characteristics of study groups and procedures with results

Author, year of publication	Characteristics of study group	Test procedure	Results
Lindh et al., 1997 [22]	<p>Eight infants born prematurely</p> <p>Gestational age: range: 24–33 weeks</p> <p>Birth weight: no data available</p>	<p>Video analysis and HR measurements began with observations at rest for 5 min, then the sole of the foot was stimulated. After foot flexors responded to stimulation, child left alone for 3 min. During study, infant remained lying on its back with camera pointing at face. Each child examined once</p>	<p>At rest:</p> <ul style="list-style-type: none"> HR: 155 ± 0.16 LF power: 3.4 ± 0.7 HF power: 2.6 ± 0.8 LF/HF power: 0.8 ± 0.3 <p>In response to stimulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> HR: 164 ± 15 LF: 3.5 ± 0.5 HF: 2.6 ± 0.7 LF/HF: 0.8 ± 0.4
Mazursky et al., 1998 [21]	<p>28 infants born prematurely</p> <p>Gestational age: 27,3 (range: 24–30 weeks)</p> <p>Birth weight: 1042,67 g (range: 700–1510 g)</p>	<p>ECG examination during verticalisation test. During each test, lying position of the newborn was adequately protected. Before verticalisation test, 1-min horizontal ECG performed. Then table on which the infant rested was lifted to a 45° angle, and in this position another 1-min ECG performed. Throughout whole study, respiratory rhythm was also observed. Examinations were carried out between 10am and 3pm, while baby was asleep</p>	<ul style="list-style-type: none"> HR: postconceptional age range 28–32 weeks: 155 ± 62 bpm, postconceptional age range 35–39 weeks: 152 ± 64 bpm LF: data presented on figures HF: data presented on figures <p>LF/HF in leaning tilt of 45° LF/HF in lying position</p> <p>(Values in form of diagram)</p>
Nakamura et al., 2005 [19]	<p>11 infants born prematurely</p> <p>Gestational age: 30.63 (range: 26 to 34 weeks)</p> <p>Birth weight: 1,363.72 g (range: 467–2,108 g)</p>	<p>Data collected using ECG-assisted recording of ventricular contractions. Test performed between 6pm and 6am and recording lasted 2.5 h. Children remained in incubators all the time. For children who remained in intensive care unit for several days, HRV analysis data collected every day; for those who remained in unit for several months, every two days</p>	<p>Group A:</p> <ul style="list-style-type: none"> LF: 0.51 ± 0.26 HF: 0.051 ± 0.26 LF/HF: 10.3 ± 9.4 <p>Group B:</p> <ul style="list-style-type: none"> LF: 0.24 ± 0.034 HF: 0.022 ± 0.36 LF/HF: 12.2 ± 15.9
Indic et al., 2008 [12]	<p>10 infants born prematurely</p> <p>Gestational age: no data available</p> <p>Birth weight: no data available</p>	<p>For HRV analysis, each child underwent ECG of 1.5 h</p>	<p>Infants 2, 3, 7, 8 and 10:</p> <ul style="list-style-type: none"> TP: values given in diagram LF: 0.29/0.17/0.24/0.15/0.20 HF: 0.14/0.31/0.16/0.20/0.13
Thiriez et al., 2009 [23]	<p>19 infants born prematurely</p> <p>Gestational age: 32.05 (range: 25.6–34.6 weeks)</p> <p>Birth weight: 1,520 g (range: 700–2,380 g)</p>	<p>ECG electrodes placed on chest when children lying on their backs. Chest movements and breathing visually controlled to ensure no apnoea. Children examined during nap after breastfeeding. ECG recording collected while baby asleep and was quiet so that ECG recording could last at least two min</p>	<ol style="list-style-type: none"> Children of non-smoking mothers: <ul style="list-style-type: none"> LF/HF: 8 (1–11) TP: 23 (15–64) Children of smoking mothers: <ul style="list-style-type: none"> LF/HF: 5 (1–21) TP: 28 (16–41)
Krueger et al., 2010 [14]	<p>31 infants born prematurely</p> <p>Gestational age: range: 28–34 weeks</p> <p>Birth weight: 1,061.1 g (range: 654–1,470 g)</p>	<p>HRV analysis performed during seven weekly test sessions. For this purpose, ECG lasting 300 s was used, while children in incubators in intensive care unit. Data collected no earlier than 15 min after feeding while child was in active sleep and usually at same time from 10am to 12 noon</p>	<p>Graphical presentation of results</p>

cd. →

Table 2. cd. Basic characteristics of study groups and procedures with results

Author, year of publication	Characteristics of study group	Test procedure	Results
McCain et al., 2010 [18]	3 infants born prematurely Gestational age: 27.3 (range: 24–33 weeks) Birth weight: 873.3 g (range: 580–1,200 g)	Two researchers collected information from each feeding period: the first person fed, the second monitored equipment used for HRV analysis and made behavioural assessment at end of each minute. Study started 10 min before start of feeding, and lasted for entire feeding period and 10 min after it ended. Children remained in bed during this time	Infants 1, 2 and 3: Before feeding: <ul style="list-style-type: none"> • HR: 139–151/155–156/153–161 • HF: 2.5/2.9/0.9 • LF: 5.2/6.8/2.6 • LF/HF: 2.1/2.3/2.8 During feeding: <ul style="list-style-type: none"> • HR: 155–180/153–164/161–171 • HF: 1.1/2.0/0.2 • LF: 3.9/7.3/1.3 • LF/HF: 3.6/3.6/6.4 After feeding: <ul style="list-style-type: none"> • HR: 164–178/135–160/165–170 • HF: 1.4/1.6/0.3 • LF: 4.1/6.3/0.9 • LF/HF: 2.9/3.3/6.9
Selig et al., 2011 [20]	48 infants born prematurely and 78 born on time Gestational age: greater than 37 weeks for term neonates Birth weight: 1,476 g (range: 770–2,380 g)	Research conducted during first few days of life. Firstly, questionnaires filled in, then ECG using Polar device performed, and finally infants physically evaluated	Infants born prematurely: <ul style="list-style-type: none"> • SDNN: 13.8 ± 6.8 • RMSSD: 5.9 ± 3.7 • LF: 47.9 ± 53.7 • VLF: 47.3 ± 50.7 • HF: 11.4 ± 12.6 • LF/HF: 7.6 ± 6.7 Infants born on time: <ul style="list-style-type: none"> • SDNN: 22.6 ± 7.9 • RMSSD: 11.1 ± 6.8 • LF: 115.7 ± 87.9 • VLF: 129.8 ± 111.1 • HF: 33 ± 34 • LF/HF: 4.7 ± 2.3
Smith et al., 2013 [13]	17 infants born prematurely. Gestational age: range: 29–32 weeks Birth weight: no data available	For four weeks, each child massaged twice a day for 20 min. Massage consisted of applying soft tissue pressure in following areas while child lying on back: 1) from top of thighs to ankles and feet; 2) chest; 3) arms down to hands; 4) head from crown to neck; and 5) lengthwise from neck to waist. Children were lying down. Every week, in the morning, ECG performed to analyse HRV, starting from baseline at start of examination, then four times after each week	Therapy group: <ul style="list-style-type: none"> • HF: 158 ± 67 • LF/HF: 6.34 ± 0.04 Control group: <ul style="list-style-type: none"> • HF: 158 ± 67 • LF/HF: 8.04 ± 0.06
Smith et al., 2013 [24]	10 infants born prematurely Gestational age: 31.4 (± 0.8) – massage therapy group, 30.9 (± 0.7) weeks – control group Birth weight: range: 1,553.2–1,588.7 g	ECG examination started before therapy and sleep control period, while children slept in incubator. Information collected over 8-h period so that two periods of sleep and two therapeutic sessions could be included in study. Professional massage therapists gave infants massage (MT): 20 min of compression with moderate force, followed by stroking of soft tissues and limb movements. In control group, 20 min without manipulation. Sessions lasted from Monday to Saturday for four consecutive weeks:	LF/HF: values given in form of diagram

cd. →

Table 2. cd. Basic characteristics of study groups and procedures with results

Author, year of publication	Characteristics of study group	Test procedure	Results
Dimitrijević et al., 2016 [10]	79 infants born prematurely Gestational age: range: 25–36 weeks Birth weight: range: < 1,000–> 2,500 g	Video recording of each participant in trial was made twice: in first month of adjusted age and in third month after due date. During recording, newborn baby remained on colourless base, lying down, wearing only a nappy, with face clearly visible. Recording of data for analysis lasted at least 10 min, when baby showed appropriate behaviour (open eyes, no crying, irregular breathing, movements present) In addition, each child in first month after birth was examined using 24-h ECG to determine HRV parameters At adjusted age of 24 months, each child was subjected to a standard neurological examination	Subgroup N: • HR: 133 ± 9.34 • SDNN: 66.12 ± 11.68 • RMSSD: 22.84 ± 7.84 Subgroup PR: • HR: 140.15 ± 7.93 • SDNN: 58.6 ± 13.39 • RMSSD: 19.35 ± 4.49 Subgroup CS: • HR: 143.1 ± 16.6 • SDNN: 42.1 ± 12.40 • RMSSD: 16 ± 1.94
Kommers et al., 2017 [15]	11 infants born prematurely Gestational age: 28 weeks (range: 26–29) Birth weight: 950 g (range: 836–1,273 g)	Nurses noted start and end times of kangaroo sessions for three months. Data for 60 min before, during, and 60 min after session were collected from children, with at least 10 well-described kangaroo sessions lasting at least 1 h	Before kangarooing: • HR: 159 (146–170) • SDNN: 42 (21–79) • RMSSD: 40 (15–79) • pNN50: 2.3 (0.5–10.3) • LF: 781 (168–4,486) • HF: 513 (64–1,877) • LF/HF: 2.8 (1.6–4.9) During kangarooing: • HR: 156 (145–167) • SDNN: 29 (18–65) • RMSSD: 25 (12–53) • pNN50: 1.3 (0.3–5.3) • LF: 459 (110–2,470) • HF: 165 (37–1,311) • LF/HF: 3.5 (1.8–6.7)
Silva et al., 2019 [16]	46 infants born prematurely Gestational age: mean: 29.7 ± 2.34 weeks Birth weight: 996.4 ± 26 g (scope: 595–1,550 g)	All preterm infants treated with steroids during HRV tests. All patients evaluated for HRV immediately prior to extubation, and received mechanical ventilation during 15-min ECG recording in back position. Preterm infants who required reintubation within 48 h were included in group of failures	Failure: • SDNN: 12.3 ± 5.72 • RMSSD: 8.18 ± 4.36 • pNN50: 0.26 ± 0.37 • HR: 140.5 ± 20.6 • LF: 108.3 ± 98.9 • HF: 41.3 ± 38.6 • LF/HF: 3.59 ± 1.83 • TP: 170.6 ± 147.5 Successful extubation: • SDNN: 12.9 ± 7.23 • RMSSD: 9.45 ± 6.55 • pNN50: 0.81 ± 2.02 • HR: 139.5 ± 16.9 • LF: 114.4 ± 139.2 • HF: 51.9 ± 98.9 • LF/HF: 3.91 ± 2.31 • TP: 186.9 ± 224.5

cd. →

Table 2. cd. Basic characteristics of study groups and procedures with results

Author, year of publication	Characteristics of study group	Test procedure	Results
Jost et al., 2017 [25]	24 infants born prematurely Gestational age: mean: 30.3 ± 2.4 weeks Birth weight: 1,277 ± 341 g	Infants remaining in incubators were treated during first five days of life. sEMG test conducted at 8.30am every day and lasted for 3 h. Three different algorithms for QRS detection were compared	<ul style="list-style-type: none"> • SDNN: 0.028 (0.011) • RMSSD: -4.379 (0.612)
Latremouille et al., 2018 [17]	15 infants born prematurely Gestational age: average: 27.0 weeks (range: 25.3–28.0 weeks) Birth weight: 855 g (range: 746–1,013 g)	Before extubation, three ECG leads placed on child's limbs; after extubation and 30 min rest its vital signs had stabilised. During this period, patient received appropriate respiratory support depending on which study group assigned to. Then ECG recorded for 30–60 min	<p>CPAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SDNN: 12.2 [7.3–23.1] • RMSSD: 7.4 [3.8–18.8] • pNN50: 0.5 [0–0.7] • LF: 33.9 [3.6–123.6] • VLF: 39.8 [22.3–208.4] • HF: 24.5 [2.4–95.8] • LF/HF: 1.7 [0.6–5.6] • TP: 143.8 [29.6–646.6] <p>ns-NIV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SDNN: 18.4 [14.7–21.2] • RMSSD: 14.5 [8.0–24.8] • pNN50: 0.5 [0.2–2.3] • LF: 49.4 [34.8–143.0] • VLF: 126.8 [63.0–334.5] • HF: 41.4 [8.5–60.0] • LF/HF: 3.2 [0.8–6.9] • TP: 240.1 [128.6–623.0]

HR – heart rate; LF – low frequency; HF – high frequency; ECG – electrocardiography; HRV – heart rate variability; TP – total power; SDNN – standard deviation of NN intervals; RMSSD – square root of the mean square root of the sum of squares of differences between consecutive RR intervals; VLF – very low frequency; pNN50 – percentage of differences between successive sinus RR intervals that exceed 50 ms; sEMG – thoracic surface electromyography; CPAP – continuous positive airway pressure; ns-NIV – non-synchronised noninvasive ventilation

analysis. The full text of five manuscripts was not available, and four papers were rejected: one was commenting on another study, and in one literature review and two papers the analysed parameters did not agree with the assumptions of this review. The analysis included studies in which the results were given for 438 children, both from control and study groups, born between 25 and 36 weeks of gestation. One of the publications did not specify the gestational age [12]. The birth weight oscillated between 467 and 2,380 g. This parameter was not specified in three publications [12–14]. Detailed characteristics of ECG examination, edition of data for HRV analysis, and HRV parameters are set out in Table 1. Characteristics of the study group, procedures and results are set out in Table 2. Frequency analysis was used more frequently in the studies. The most often presented parameter was HF, which was used in 12 studies. In 11 publications results for LF/HF ratio were given, and in 10 publications results for LF parameter were given. Time analysis was performed by seven groups of researchers, using parameters in each of them: SDNN, RMSSD and in three of them pNN50 [15–17].

Discussion

The aim of this paper is to analyse a review of the English-language literature on the issue of cyclical heart rate changes resulting from changes in ANS activity in prematurely born children, and to summarise the results of articles selected for final analysis.

ECG studies were differentiated with regard to the length of recording. In one of the articles, a 24-hour recording was used [10], while in three other publications a 30-minute recording was selected [13, 15, 18]. Eight-hour ECG was used in one article [24], but in others a 150-minute [19], 90-minute [12], 26-minute [20], 15-minute [16], and 7-minute ECG was used [21], and in three studies a 5-minute ECG [14, 17, 22]. In one publication, the length of registration depended on the time required to obtain at least two minutes of electrocardiography (ECG) recording during which the child continued to sleep [23]. Frequency parameters were most often calculated using a discrete Fourier transformer. In selected works, the results for the following parameters of frequency analysis were given:

TP, VLF, LF, HF, LF/HF and time analysis: SDNN, RMSSD, pNN50, of which the most frequently reported were LF and HF. The results are presented mostly in numerical form, although in two studies the results can be read only from diagrams [13, 24].

The main aim of our study was to evaluate the control of the cardiovascular system by the ANS, and the usefulness of HRV analysis in predicting further development of a child born before the due date, as well as to evaluate the use of various forms of therapy in the treatment of neonatal developmental changes resulting from premature childbirth.

The authors of the study from 2016 examined 11 children, on average 18 days after birth, analysing the results before and after the kangaroo session. Case studies showed that preterm infants are susceptible to rapid and temporary HR slowdowns that can lead to misinterpretation of general HRV [15]. We also learned that HRV analysis can be clinically useful in capturing dynamic changes in autonomic regulation in response to kangaroo and other changes in a child's environment [15]. In 2006, an article including 11 infants in their first year of life was published. A higher LF/HF ratio was observed in preterm infants. According to the authors, this suggests lower activity of the parasympathetic nervous system and dominance of the sympathetic part [20]. Dmitrijević et al. [10] decided to investigate the clinical usefulness of indicators of HRV in the time domain evaluated on the basis of a 24-hour ECG recording in improving the predictive value of weak global movement patterns in 79 premature infants. According to their results, the predictive value of the weak repertoire of global movement patterns in premature infants is associated with low values of analysed HRV parameters [10].

Lindh et al. [22], who analysed the results of the group of eight preterm infants, found that HRV spectral analysis as a tool to assess sympathetic and parasympathetic balance is used more frequently in the study of newborns born on time than in the group of preterm infants, and that in preterm infants the ANS is immature and the total power of the spectrum increases with gestational age. The next publication we looked at described the analysis of selected parameters of 28 infants born between 24 and 32 weeks of pregnancy, in which the authors observed how a momentary head-up tilt test affects the variability of heart rate. It turns out that immediately after birth, the change in position slightly affects the analysed values, although it changes with further development, as well as baroreceptor reflex functions [21]. McCain et al. [18] analysed the results of studies of three children with bronchopulmonary dysplasia, conducted successively before, during and after feeding. They observed that in all parts of the study, and in all three children, LF was higher than HF. According to the authors, this trend may be caused by the aforementioned respiratory dysfunction, which in consequence puts additional strain on the cardiovascular system and requires

a higher proportion of the sympathetic part of the autonomic system in order to work properly [18].

In 2009, 19 premature infants whose mothers smoked while pregnant were analysed. This publication, similarly to another two in our review, introduced a control group of 21 non-smoking mothers' neonates. The authors' aim was to assess the impact of premature birth in combination with foetal nicotine exposure on autonomic heart rate control. The study showed that neonates of smoking mothers had a lower spectrum power in the low frequency HRV range normalised to total spectral power (LF/TP) than the control group [23]. A year earlier, the presence of cardiopulmonary feedback in 10 premature infants was studied by determining the interaction between HRV and respiration [12]. The results of indices in the frequency domain were given only for five children. These observations indicated mild but present respiratory irregularity of sinus rhythm in premature infants [12]. The next two publications were published in the same year (2013) by the same team of authors [13, 24]. Both studies analysed the influence of massage on selected HRV parameters in a group of premature children [13, 24]. The results indicate an improvement in the parameters of sinus rhythm variability in massaged children, and a lack of improvement in children from the control group who did not undergo therapy. A greater improvement was also observed in boys compared to girls. At the end of the study, the values of HRV parameters of massaged children were comparable to those of children born on time. Based on the results, it was suggested that massage improves ANS function in these infants [13]. The second study compared ANS function and stress responses in preterm infants during sleep and care periods after two weeks of massage therapy twice daily. A total of 21 children from the control and study groups took part in this study. Increasing the value of the LF/HF parameter during care, and lowering this parameter during sleep, in children undergoing therapy suggests an improvement of ANS function, although their values were not statistically significant. In girls, no differences were observed between the study group and the control group [24]. Krueger et al. [14] studied 31 premature babies, additionally randomly dividing them into subgroups A and B. The aim of the study was to provide information on the total frequency range, HF and LF/HF ratio in preterm infants. This observation shows that autonomic work control and HRV mature with age, that HF increases with a simultaneous decrease in LF/HF, and that HF values in girls are higher than in boys, which, according to the authors, may indicate a more mature autonomic system. Silva et al. [16] analysed 46 children, dividing them into two subgroups, the first of which included infants after failure and the second after successful extubation. The aim of the study was to evaluate HRV in intubated preterm infants in an intensive care unit (ICU) immediately before

extubation, and to correlate HRV with clinical evaluation results. HRV analysis was an effective indicator in predicting unsuccessful extubation in preterm infants when assessed in the nonlinear domain and in preterm infants weighing less than 1,000 g [16].

In the next publication, 24 children were examined in the first week after birth. The feasibility of thoracic surface electromyography (sEMG) was tested in a group of premature children in order to exclude noise-disturbed data and to obtain time intervals between individual heartbeats for the analysis of HRV [25]. Latremouille et al. [17] identified the differences in HRV parameters between continuous positive airway pressure (CPAP) and non-synchronised noninvasive ventilation (ns-NIV) as the main objective of their study, which involved 15 infants divided randomly into two groups. They found that immediate respiratory support using the two abovementioned methods does not significantly affect HRV [17]. Another group of researchers used their knowledge of linear and nonlinear dynamics in the evaluation of preterm infants and compared the results of these studies to healthy newborns. A statistically significant difference was found between the groups for all variables. The study shows that premature infants have less differentiated HRV than newborns born on time [20].

The publications selected for this review are highly diverse in terms of their methodology, the number of children selected for analysis, the ECG duration, and the analysed parameters. The most frequently chosen duration of ECG recording was 30 minutes. Only once was a 24-hour recording used, despite the fact that this is recommended by Task Force experts as the most reliable for the overall assessment of all factors that may affect the variability of sinus rhythm. Circular rhythms, body temperature, metabolism, sleep cycle and active renin-angiotensin system influence 24-hour HRV records, which are the 'gold standard' of clinical evaluation of cardiac rhythm variability.

Moreover, the length of recording time strongly influences the values in the time domain. Shorter periods may result in lower and underestimated values. The minimum recommended test period for these parameters is: ULF (24 h), VLF (5 min, but recommended to be 24 h), LF (2 min), and HF (1 min), so it is important to consider whether the choice of a shorter recording time will be sufficient for an accurate assessment of the patient's condition. However, we learn from the same work that resting measurements of short duration, measured before, during and after a given therapy, may also help in the evaluation of physiological changes [26].

Certainly, it would be useful to compare different forms of therapy that improve the efficiency of heart rhythm forming mechanisms in the group of preterm infants, to select appropriate parameters that best illustrate abnormalities in the development of the body, and to choose the most effective forms of treatment in this group.

The presented review of the literature marshals the knowledge contained in English language publications, but it is still difficult to compare the results of the research. This is due to the fact that the criteria for inclusion in the study, their construction, methodology and evaluated HRV parameters, are not homogeneous.

In most studies, only parameters in the frequency domain were evaluated. According to the recommendations for experiment planning, data analysis and data reporting, it is important to combine HRV frequency analysis with other parameters in the time domain in order to check to what extent they correlate with each other [27]. Moreover, the number of patients in the study groups and the age range of neonates differ significantly. It is also worth noting the number of repetitions, the position in which the neonate is placed, and the interval between repetitions. An important issue related to the movement of the child during the study is that more artifacts in the data set are at risk [27]. Researchers are advised to maintain the structure of three measurements in their experimental projects: measurement at rest, during intervention, and after intervention [27, 28].

The duration of electrocardiographic recording is also important in order to compare the studies. Despite the fact that in 1996 a group of Task Force experts defined standards for the duration of measurements, in selected studies the duration of measurements ranged from a few minutes to 24 hours, which makes it impossible to compare the collected results with others. It should be noted that the devices and programs used for the analysis of the research may also generate differences in the values of a given parameter.

Therefore, it is necessary to specify, in order to increase the repeatability of tests, the following as a minimum: detailed testing methodology, measurement conditions, number of repetitions, ECG recording time, evaluated parameters, selection of devices to be used for measurements, and programs for data analysis.

Conclusions

One of the most important consequences of premature childbirth is the disturbance of ANS development, which in consequence is associated with a malfunction of the heart muscle. Damage to sympathetic and parasympathetic fibres leads to pathological changes in the excitation of the sinoatrial node, and thus to uncontrolled changes in heart rate [6].

Results of the included studies suggested that the ANS is the most important system in the process of controlling heart contractions [5, 29]. The high variability and complexity of heart rhythm is an expression of significant adaptability of the organism and is prognostically beneficial [5, 8]. It is smaller in children, but increases gradually with age.

The electrocardiographic signal is the basis for HRV measurements [30]. The most frequently analysed parameters turned out to be: LF, HF, and LF/HF ratio, while the most frequently chosen duration of ECG examination was a 30-min recording [13, 15, 18].

More and more often in the English literature the topic of the analysis of ANS activity in premature infants using HRV analysis is being discussed. However, studies of this group of patients using HRV analysis are still scarce. Attempts are being made to analyse the influence of therapy related

to rehabilitation on the improvement of HRV parameters in premature infants, and so on the improvement of ANS function/activity. However, these studies are not free from limitations. Therefore, further research is needed to determine whether any form of rehabilitation is able to improve the functioning of the ANS in preterm infants.

Conflict(s) of interest

The authors declare no conflict of interest.

Streszczenie

Wstęp. Poród przedwczesny, mimo ciągłego rozwoju medycyny i coraz lepszej opieki okołoporodowej, pozostaje jednym z największych wyzwań w położnictwie. Dziecko urodzone przedwcześnie występuje wiele zaburzeń, między innymi nieprawidłowości funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego (AUN), który wpływa między innymi na pracę mięśnia sercowego. Jedną z metod oceny wpływu aktywności AUN na pracę serca jest analiza zmienności rytmu zatokowego (HRV) serca, ukazująca pośredni obraz jego wpływu na zdolność przystosowania funkcji skurczowej mięśnia sercowego względem zewnętrznych bodźców.

Celem pracy jest ocena aktywności AUN na podstawie wartości parametrów HRV serca u dzieci urodzonych przedwcześnie na podstawie przeglądu piśmiennictwa.

Materiał i metody. Przegląd piśmiennictwa przeprowadzono zgodnie z rekomendacjami PRISMA. Dokonano przeglądu medycznych baz danych: MEDLINE/PubMed, ProQuest, PEDro, Cochrane, Embase, używając kluczowych zwrotów: „zmienność rytmu zatokowego serca” (ang. *heart rate variability*) w połączeniu z „przedwcześnie urodzone dzieci” (ang. *preterm infants*).

Wyniki. Od roku 1997 do 2018 zidentyfikowano 26 publikacji spełniających kryteria włączenia, z których 15 wybrano do szczegółowej analizy. W przeglądzie analizie poddano wybrane parametry analizy czasowej oraz częstotliwościowej HRV.

Wnioski. Dzieci urodzone przedwcześnie są podatne na zaburzenia kontroli rytmu serca przez AUN wyrażone szybkimi i przejściowymi zmianami wartości tętna. Obserwuje się u nich wyższe wartości tętna oraz wybranych parametrów HRV sugerujące dominację aktywności części współczulnej w kontroli rytmu serca. Dodatkowo dotychczasowe badania nie są wystarczająco usystematyzowane, by móc je porównać między sobą. W związku z tym temat ten wymaga podjęcia dalszych badań.

Słowa kluczowe: zmienność zatokowego rytmu serca, autonomiczny układ nerwowy, wcześniactwo

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 545–555

References

1. Lawn JE, Davidge R, Paul VK, et al. Born too soon: care for the preterm baby. *Reprod Health*. 2013; 10(Suppl 1): S5, doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S5, indexed in Pubmed: 24625233.
2. Bagnowska K. Factors affecting the efficacy of rehabilitation NDT-Bobath children born prematurely. *Nowa Pediatr*. 2014; 2: 63–71.
3. Burchardt-Kroll E, Brązert K, Caputa J. In: Gadzinowski J, Szymankiewicz M, Gulczyńska E. ed. *Podstawy neonatologii*. Podręcznik dla studentów. Wydanie internetowe zmienione i rozszerzone. Oddział Wielkopolski Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej, Poznań 2014: 18–20.
4. Żytniska-Daniluk J. Born prematurely. Triumph over nature technology. *Probl Lek*. 2011; 47(1): 64–68.
5. Gwizdała A, Guzik P. Zmienność rytmu serca – podłoże fizjologiczne i zastosowanie kliniczne. *Now Lek*. 2001; 70(6): 601.
6. Harrison MS, Eckert LO, Cutland C, et al. Brighton Collaboration Pathways to Preterm Birth Working Group. Electronic address: contact@brightoncollaboration.org. Pathways to preterm birth: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2016; 34(49): 6093–6101, doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.054, indexed in Pubmed: 27491689.
7. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93(5): 1043–1065, indexed in Pubmed: 8598068.

8. Billman GE, Huikuri HV, Sacha J, et al. An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications. *Front Physiol.* 2015; 6: 55, doi: 10.3389/fphys.2015.00055, indexed in Pubmed: 25762937.
9. Longin E, Gerstner T, Schaible T, et al. Maturation of the autonomic nervous system: differences in heart rate variability in premature vs. term infants. *J Perinat Med.* 2006; 34(4): 303–308, doi: 10.1515/JPM.2006.058, indexed in Pubmed: 16856820.
10. Dimitrijević L, Bjelaković B, Čolović H, et al. Assessment of general movements and heart rate variability in prediction of neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2016; 99: 7–12, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.05.014, indexed in Pubmed: 27372636.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. PRISMA Group, PRISMA Group, PRISMA Group, PRISMA Group, PRISMA Group, PRISMA Group, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med.* 2009; 3(3): e123–e130, indexed in Pubmed: 21603045.
12. Indic P, Salisbury Eb, Paydarfar D, et al. Interaction between heart rate variability and respiration in preterm infants. *Comput Cardiol.* 2008; 35: 57–60, doi: 10.1109/CIC.2008.4748976, indexed in Pubmed: 20333264.
13. Smith SL, Lux R, Haley S, et al. The effect of massage on heart rate variability in preterm infants. *J Perinatol.* 2013; 33(1): 59–64, doi: 10.1038/jp.2012.47, indexed in Pubmed: 22538325.
14. Krueger C, van Oostrom JH, Shuster J. A longitudinal description of heart rate variability in 28–34-week-old preterm infants. *Biol Res Nurs.* 2010; 11(3): 261–268, doi: 10.1177/1099800409341175, indexed in Pubmed: 19934110.
15. Kommers DR, Joshi R, van Pul C, et al. Features of heart rate variability capture regulatory changes during kangaroo care in preterm infants. *J Pediatr.* 2017; 182: 92–98.e1, doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.059, indexed in Pubmed: 27989406.
16. Silva MG, Gregório ML, de Godoy MF. Does heart rate variability improve prediction of failed extubation in preterm infants? *J Perinat Med.* 2019; 47(2): 252–257, doi: 10.1515/jpm-2017-0375, indexed in Pubmed: 30183667.
17. Latremouille S, Al-Jabri A, Lamer P, et al. Heart rate variability in extremely preterm infants receiving nasal CPAP and non-synchronized noninvasive ventilation immediately after extubation. *Respir Care.* 2018; 63(1): 62–69, doi: 10.4187/respcare.05672, indexed in Pubmed: 29066587.
18. McCain GC, Knupp AM, Fontaine JL, et al. Heart rate variability responses to nipple feeding for preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: three case studies. *J Pediatr Nurs.* 2010; 25(3): 215–220, doi: 10.1016/j.pedn.2009.01.009, indexed in Pubmed: 20430282.
19. Nakamura T, Horio H, Miyashita S, et al. Identification of development and autonomic nerve activity from heart rate variability in preterm infants. *Biosystems.* 2005; 79(1–3): 117–124, doi: 10.1016/j.biosystems.2004.09.006, indexed in Pubmed: 15649596.
20. Selig FA, Tonolli ER, Silva EV, et al. Heart rate variability in preterm and term neonates. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96(6): 443–449, doi: 10.1590/s0066-782x2011005000059, indexed in Pubmed: 21584479.
21. Mazursky JE, Birkett CL, Bedell KA, et al. Development of baroreflex influences on heart rate variability in preterm infants. *Early Hum Dev.* 1998; 53(1): 37–52, doi: 10.1016/s0378-3782(98)00038-3, indexed in Pubmed: 10193925.
22. Lindh V, Wiklund U, Sandman PO, et al. Assessment of acute pain in preterm infants by evaluation of facial expression and frequency domain analysis of heart rate variability. *Early Hum Dev.* 1997; 48(1–2): 131–142, doi: 10.1016/s0378-3782(96)01851-8, indexed in Pubmed: 9131314.
23. Thiriez G, Bouhaddi M, Mourot L, et al. Heart rate variability in preterm infants and maternal smoking during pregnancy. *Clin Auton Res.* 2009; 19(3): 149–156, doi: 10.1007/s10286-009-0003-8, indexed in Pubmed: 19255805.
24. Smith SL, Haley S, Slater H, et al. Heart rate variability during caregiving and sleep after massage therapy in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2013; 89(8): 525–529, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.01.004, indexed in Pubmed: 23361061.
25. Jost K, Scherer S, De Angelis C, et al. Surface electromyography for analysis of heart rate variability in preterm infants. *Physiol Meas.* 2017; 39(1): 015004, doi: 10.1088/1361-6579/aa996a, indexed in Pubmed: 29120348.
26. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health.* 2017; 5: 258, doi: 10.3389/fpubh.2017.00258, indexed in Pubmed: 29034226.
27. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research — recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. *Front Psychol.* 2017; 8: 213, doi: 10.3389/fpsyg.2017.00213, indexed in Pubmed: 28265249.
28. Laborde S, Mosley E, Mertgen A. Vagal tank theory: the three Rs of cardiac vagal control functioning — resting, reactivity, and recovery. *Front Neurosci.* 2018; 12: 458, doi: 10.3389/fnins.2018.00458, indexed in Pubmed: 30042653.
29. Żebrowski MR, Dębiec R, Trzos E, et al. Regulacja pracy serca i układu naczyniowego. *Forum Kardiol.* 2002; 7(3).
30. Pawlak-Buś K, Kołodziejczyk-Feliksik M, Czerwiński-Mazur P, et al. Zmienność rytmu zatokowego - interpretacja patofizjologiczna i metodologia pomiarów. *Folia Cardiol.* 2003; 10(6): 719–726.

Leki przeciwnadciśnieniowe a skażenie rakotwórczymi nitrozoaminami

The antihypertensive drugs and contamination with carcinogenic nitrosamines

Jan Tatarkiewicz, Magdalena Bujalska-Zadrożny 

Zakład Farmakodynamiki Centrum Badań Przedklinicznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Pod koniec czerwca 2018 roku w niektórych lekach z grupy antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II (sartanów) stosowanych w nadciśnieniu tętniczym wykryto niewielkie ilości silnie rakotwórczego zanieczyszczenia N-nitrozodimetyloaminą (NDMA) z grupy N-nitrozoamin. Do lipca 2019 roku zidentyfikowano łącznie cztery N-nitrozoaminy stanowiące zanieczyszczenia sartanów – NDMA, N-nitrozodietiloaminę, N-nitrozodiiizopropiloaminę oraz kwas N-nitrozo-N-metylo-4-aminomasłowy, a także siedmiu wytwórców trzech skażonych substancji czynnych (walsartanu, losartanu, irbesartanu) pochodzących z Chin, Indii oraz Meksyku. Związki te przedostawały się do produktów leczniczych prawdopodobnie wskutek nieprzemyślanych modyfikacji syntezy. Liczbę osób, którym przepisano sam skażony walsartan, w skali światowej szacuje się na około 20 milionów.

W pracy omówiono miejsce sartanów w leczeniu w kontekście fizjologicznego znaczenia układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz rolę ugrupowania tetrazolowego w mechanizmie ich działania receptorowego. Scharakteryzowano syntezę ugrupowania tetrazolowego oraz jej modyfikacje jako możliwe przyczyny pojawienia się zanieczyszczeń nitrozoaminowych w sartanach. Pokróćce przedstawiono także toksykologiczne właściwości nitrozoamin. Fakt, że związki te przedostawały się do leków przez co najmniej 5 lat niewykryte i bez wiedzy organów odpowiedzialnych za bezpieczeństwo leków, obnażył rażące niedostosowanie do rzeczywistości systemu mającego gwarantować bezpieczeństwo produktów leczniczych. Dlatego „afery walsartanowa” wymusiła zmiany niektórych regulacji dotyczących leków, zwłaszcza wymagania dotyczące procedur analitycznych.

Słowa kluczowe: sartany, zanieczyszczenia substancji czynnych leków, nitrozoaminy, chemizm pochodnych tetrazolu

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 556–563

Wstęp

W lipcu 2018 roku opinię publiczną na całym świecie poruszył fakt wykrycia w niektórych lekach z grupy sartanów, stosowanych w nadciśnieniu tętniczym, czyli antagonistach receptora AT₁ dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin II receptor AT₁ blockers*), niewielkich ilości potencjalnie silnie rakotwórczych zanieczyszczeń substancjami z grupy N-nitrozoamin. Związki te przedostawały się do produktów

leczniczych przez co najmniej 5 lat bez wiedzy organów i instytucji odpowiedzialnych za bezpieczeństwo leków, a liczbę osób, którym przepisano sam skażony walsartan, w skali światowej w styczniu 2019 roku szacowano na około 20 milionów [1]. U podstaw problemu pozostawała nieprzemyślana modyfikacja procesu syntezy tak zwanego pierścienia tetrazolowego, elementu cząsteczki większości sartanów, który tworzy się na jednym z ostatnich etapów syntezy. W następstwie w kilkudziesięciu krajach wiele serii

sartanów wycofano z rynku, a w firmach wytwarzających zarówno leki, jak i ich substancje czynne zarządzano kontrolę. Skutki tych zdarzeń trwają do tej pory, zarówno w formie analiz służących ocenie rzeczywistych rozmiarów samego zjawiska oraz liczby potencjalnie poszkodowanych osób, jak i prób ustalenia przyczyn zaistnienia wspomnianych faktów [2–5].

W niniejszym artykule omówiono prawdopodobne chemiczne mechanizmy powstawania zanieczyszczeń N-nitrozoaminami, ich aspekt toksykologiczny oraz analityczny, a także przedstawiono niezbędne dla rozumienia tła sprawy podstawy farmakologiczne i fizjologiczne.

Wykryte N-nitrozoaminy, zanieczyszczone substancje czynne i ich wytwórcy

W czerwcu 2018 roku do amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wpłynęła informacja, że firma *Prinston Pharmaceuticals Inc., dba Solco Healthcare LLC*. (Stany Zjednoczone) przerwała wytwarzanie leków zawierających walsartan, ponieważ w substancji czynnej kupowanej od jednego z jej producentów – *Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd.* (ZHP, Chiny) – wykryto śladowe ilości N-nitrozodimetyloaminy (NDMA, *N-nitrosodimethylamine*). 17 lipca 2018 roku *Prinston* dobrowolnie wycofała wszystkie swoje preparaty walsartanu z rynku [6, 7]. W tym samym miesiącu także władze Unii Europejskiej (UE) poinformowano, że ZHP wykrył obecność uprzednio niewykrywanego zanieczyszczenia technologicznego NDMA w farmaceutycznej substancji czynnej (API, *active pharmaceutical ingredient*) – walsartanie wytwarzanym w fabryce w Chuannan (Chiny) [8]. Wykrycie NDMA w walsartanie zapoczątkowało tak zwaną aferę walsartanową i spowodowało, że przeprowadzane w wielu państwach kontrole objęły stopniowo nie tylko kolejne partie tego leku (z których ogromne ilości – także preparatów skojarzonych – wycofano w kilkudziesięciu państwach [3]), ale także obecne na rynku preparaty innych sartanów oraz samych dostawców API, ponieważ odpowiednie władze uznały za konieczną dokładną kontrolę wszystkich substancji powstających w trakcie syntezy. W następstwie w dość krótkim czasie w kilku innych sartanach wykryto związki z grupy nitrozoamin – poza wymienioną NDMA także N-nitrozodietylaminę (NDEA, *N-nitrosodiethylamine*), N-nitrozodiiizopropylaminę (NDIPA, *N-nitrosodiisopropylamine*) oraz kwas N-nitrozo-N-metylo-4-aminomasłowy (NMBA, *N-nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid*). Fala wycofań narosła, a lista wytwórców skażonych API rozszerzyła się do siedmiu pochodzących z trzech państw. Umieszczenie i źródła zanieczyszczeń API przedstawiono w tabeli 1.

Znaczenie sartanów w leczeniu domaga się przedstawienia fizjologicznych i farmakologicznych podstaw ich działania.

Fizjologiczne znaczenie układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz oddziaływanie sartanów na ten układ

Jednym z ważniejszych układów ustroju kontrolujących napięcie mięśni gładkich naczyń oraz gospodarkę wodno-elektrolitową organizmu (a więc m.in. ciśnienie tętnicze) jest układ hormonalno-enzymatyczny renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS, *renin–angiotensin–aldosterone system*) aktywowany przez hormon nerkowy – reninę. Nasiloną aktywność RAAS powoduje zwiększenie napięcia mięśni gładkich naczyń tętniczych oraz zmniejszenie wydalania jonu sodowego (Na^+) i wody z moczem, z równoczesnym zwiększeniem wydalania jonu potasowego (K^+); oba te zjawiska wywołują podwyższenie ciśnienia tętniczego [9, 10].

Kluczowym elementem RAAS podwyższającym ciśnienie tętnicze jest oktapeptyd angiotensyna II (Ang II), która wywiera to działanie głównie poprzez stymulację swoistych receptorów angiotensynowych typu 1 (w skrócie AT_1R [*angiotensin II type 1 receptor*]). Zrozumienie roli Ang II w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego (CVS, *cardiovascular system*) doprowadziło do poszukiwania syntetycznych związków wiążących się silnie z AT_1R o znaczącym stopniu podobieństwa strukturalnego do Ang II, jednak pozbawionych działania agonistycznego. Wobec niepowodzenia początkowych prób opracowania leków o strukturze peptydowej wysiłki badaczy skupiły się na związkach zawierających kilka połączonych w różny sposób pierścieni, których struktura w płynach ustrojowych w wystarczającym stopniu odzwierciedlała układ przestrzenny aminokwasów Ang II. W następstwie doszło do wynalezienia losartanu (na rynku od 1994 r.), a potem innych stosowanych klinicznie niepeptydowych antagonistów AT_1R (potocznie zwanych sartanami). Obecnie znanych jest przynajmniej kilkanaście sartanów, w tym dostępne także w Polsce/UE azilsartan, eprosartan, irbesartan, kandesartan, losartan, olmesartan, telmisartan i walsartan. Związki te mają kilka zastosowań klinicznych – wszystkie stosuje się do obniżania ciśnienia tętniczego w nadciśnieniu tętniczym (AH, *artery hypertension*), natomiast niektóre z nich zostały dopuszczone także na przykład w leczeniu niewydolności serca (HF, *heart failure*)/zaburzonej czynności skurczowej lewej komory, leczeniu współistniejącej choroby nerek u chorych na AH i cukrzycę typu 2, a także zapobieganiu udarom mózgu u dorosłych z AH. Będący głównym przedmiotem niniejszego artykułu walsartan stosuje się w Polsce w leczeniu samoistnego AH, niektórych przypadków objawowej HF u dorosłych oraz bezobjawowej niewydolności skurczowej lewej komory po niedawno przebyłym zawale serca. Obecnie istnieje znaczący trend do rozszerzania listy wskazań do podawania sartanów także poza choroby CVS [11].

Tabela 1. Wykaz zanieczyszczonych sartanów z uwzględnieniem producentów leków zanieczyszczonych farmaceutyczną substancją czynną (API, *active pharmaceutical ingredient*) oraz czasu ujawniania kolejnych zanieczyszczeń

Sartan (lub jego prep. skojarzony)	Zanieczyszczenie	Nazwa i kraj wytwórcy skażonej API	Instytucja raportująca problem	Data* raportowania zanieczyszczenia, źródła*** piśm.
Walsartan	NDMA	ZHP, Chiny	US FDA	Czerwiec 2018 [6, 7]
			EMA za ZHP	Czerwiec 2018 [8]
		ZTP, Chiny	EMA, EDQM**	10.08.2018 [a]–28.08.2018 [b]
		ZChP, Chiny	EDQM**	28.08.2018 [b]
		Hetero Labs, Indie	EDQM**	28.08.2018 [b]
Walsartan	NDEA	ZHP, Chiny	US FDA	20.12.2018 [c]
			EMA, US FDA	13.09.2018 [d, e]
		Mylan, Indie	EMA, EDQM**	19.11.2018 [f, g]
		Aurobindo, Indie	EDQM**	Przed 24.12.2018 [i]
			US FDA	2.01.2019 [j]
Walsartan	NDIPA	Signa S.A., Meksyk	TGA, EDQM**	18.12.2018 TGA [i, k]
Irbesartan	NDEA	Aurobindo, Indie	EDQM**	Przed 8.10.2018 [l]
			EMA, US FDA	15.10.2018 [m]–30.10.2018 [n]
Losartan (sól potasowa)	NDEA	ZHP, Chiny	EDQM**, FDA	18.01.2019 [o, p]
			US FDA	9.11.2018 [r]
		Hetero Labs, Indie	EDQM**	18.01.2019 [o]
			EMA, US FDA	Przed 17.10.2018 [l] Przed 21.09.2018 [s] 25.02.2019 [t]
Losartan K ⁺	NMBA	Hetero Labs, Indie	EDQM**, FDA	4.02.2019 [u]–28.02.2019 [w]

*Pierwsze ujawnienie przez agencję lekową danego zanieczyszczenia w ogóle albo pierwsze ujawnienie zanieczyszczenia od danego dostawcy API. Ze względu na rozbieżności danych z piśmiennictwa podane daty należy traktować jako przybliżone; **w przypadkach monitorowanych przez Europejską Dyрекcyję Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej (EDQM, *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*) organizacja ta bezwzględnie zawiadzała producentem tzw. świadectwa zgodności (z wymogami Farmakopei Europejskiej [CEP, *certificate of suitability*]); do połowy maja 2019 r. zawieszono w ten sposób 11 CEP; ***ze względu na znaczną objętość pochodzących z Internetu cytowań materiałów amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (US FDA, *Food and Drug Administration*), Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*), EDQM itp. agencji, te z nich, które występują tylko w tabeli 1, wyodrębniono w osobny plik uzupełniający (dostępny *on-line*). Odesłania do tych cytowań piśmiennictwa w celu odróżnienia oznaczono powyżej kolejnymi literami alfabetu w nawiasach kwadratowych w kolejności występowania w tabeli; Aurobindo – Aurobindo Pharma Limited (Indie); Hetero Labs – Hetero Labs Limited (Indie); K⁺ – jon potasowy; Mylan – Mylan Laboratories Ltd. (Indie); NDEA (*N-nitrosodietylamina*) – N-nitrozodietylamina; NDIPA (*N-nitrosodisopropylamina*) – N-nitrozodisopropylamina; NDMA (*N-nitrosodimetylamina*) – N-nitrozodimetylamina; NMBA (*N-nitroso-N-metyl-4-aminobutyryc acid*) – kwas N-nitroso-N-metylo-4-aminomasłowy; Signa S.A. – Signa S.A. de C.V. (Toluca, Meksyk, członek Apotex Pharmachem Group); TGA (*The Therapeutic Goods Administration*) – Urząd ds. Artykułów Terapeutycznych (Australia); US (*United States*) – Stany Zjednoczone; ZChP – Zhejiang Changming Pharmaceutical Co., Ltd. (Chiny); ZHP – Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd. (Chiny); ZTP – Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd. (Chiny)

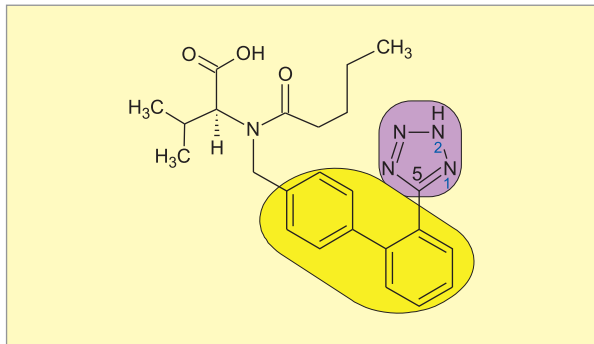
Elementy strukturalne sartanów a ich wiązanie z receptorem

W celu zapewnienia działania ARB na poziomie cząsteczkowym, tj. łączenia się z AT₁R oraz jego blokowania, do cząsteczek większości wykorzystywanych w leczeniu sartanów wprowadzono kilka podstawowych grup funkcyjnych, z których najważniejsze znaczenie mają trzy: stanowiące oś cząsteczki ugrupowanie bifenylo-metylowe (z wymienionej ósemki nie ma go jedynie eprosartan), pierścień imidazolowy (brak go jedynie w cząsteczce walsartanu) oraz podstawione w pozycji 5 aromatyczne ugrupowanie 1H-tetrazolowe lub 2H-tetrazolowe [12]. Wymienione trzy ugrupowania wiążą się z różnymi domenami AT₁R [13]. Kluczowe znaczenie wydaje się mieć ugrupowanie tetrazolowe,

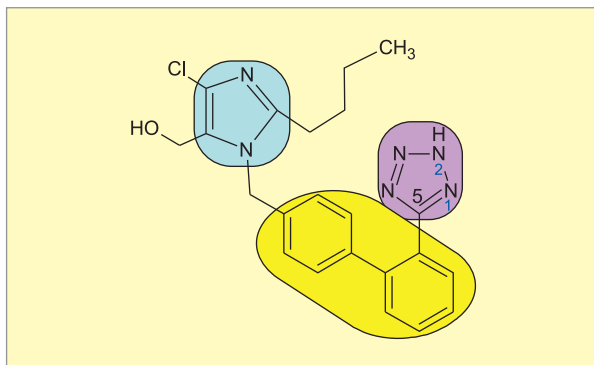
ponieważ jego obecność jest szczególnie istotna dla wywierania przez sartany działania antagonistycznego wobec receptora AT₁ [13]. Ugrupowanie tetrazolowe występuje w pięciu (irbesartan, kandesartan, losartan, olmesartan, walsartan) z ośmiu powszechnie dystrybuowanych na światowym rynku sartanów [12].

Budowa ugrupowania tetrazolowego i jego lokalizacja w strukturze sartanów

Omówione wyżej grupy funkcyjne zapewniające działanie sartanów na poziomie molekularnym zaznaczono na rycinie 1 przedstawiającej budowę cząsteczki walsartanu oraz na rycinie 2 przedstawiającej wzór strukturalny pierwszego chronologicznie sartanu, czyli losartanu.



Rycina 1. Wzór strukturalny walsartanu, czyli N-(1-oksopentylo)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenilo]-4-yl]metylo]-L-waliny (nazwa wg *International Union of Pure and Applied Chemistry* [IUPAC]: kwas (S)-3-metylo-2-(N-[[2'-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)bifenilo]-4-yl]metylo)pentanamido)butanowy). Grupy funkcyjne zapewniające działanie antagonisty receptora AT_1 dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin II receptor AT_1 blocker*) na poziomie cząsteczkowym umieszczono na kolorowych tłach; ugrupowanie bifenilo-metylowe – na ciemnożółtym tle, podstawione w pozycji 5 aromatyczne ugrupowanie 2H-tetrazolowe – na tle ciemnoniebieskim. Podano numerację atomów tylko najbardziej istotnych z punktu widzenia zagadnień omawianych w tekście



Rycina 2. Wzór strukturalny losartanu, czyli (2-butylo-4-chloro-1-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)bifenilo]-4-yl]metylo]-1H-imidazol-5-yl)metanolu (nazwa wg *International Union of Pure and Applied Chemistry* [IUPAC]). Grupy funkcyjne zapewniające działanie antagonisty receptora AT_1 dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin II receptor AT_1 blocker*) na poziomie cząsteczkowym umieszczono na kolorowych tłach; ugrupowanie bifenilo-metylowe – na ciemnożółtym tle, pierścień imidazolowy – na jasnoniebieskim tle, podstawione w pozycji 5 aromatyczne ugrupowanie 2H-tetrazolowe – na tle ciemnoniebieskim. Podano numerację atomów tylko najbardziej istotnych z punktu widzenia zagadnień omawianych w tekście

W cząsteczce walsartanu pierścień imidazolowy został zastąpiony acylovaną cząsteczką waliny.

Synteza ugrupowania tetrazolowego

Istnieje wiele dróg syntezy sartańców [14–16], zaś przyjęta metoda rzutuje na możliwość powstania niebezpiecznych

produktów ubocznych. Dla zrozumienia procesu powstawania zanieczyszczeń N-nitrozoaminowych w sartańcach kluczowe znaczenie ma przedstawienie syntezy pierścienia tetrazolowego, gdyż to ona stanowi etap, na którym może dojść do generowania N-nitrozoamin. Przy syntezie pierścienia tetrazolowego obecnego w cząsteczkach sartańców korzysta się z ogólnej zasady, zgodnie z którą nityryle (R-CN, czyli organiczne pochodne cyjanowodoru [HCN]) przy wykorzystaniu różnych metod mogą reagować z niektórymi azydkami (pochodne azydku wodoru, inaczej azotowodoru, HN_3) organicznymi lub nieorganicznymi z wytworzeniem pochodnych tetrazolu.

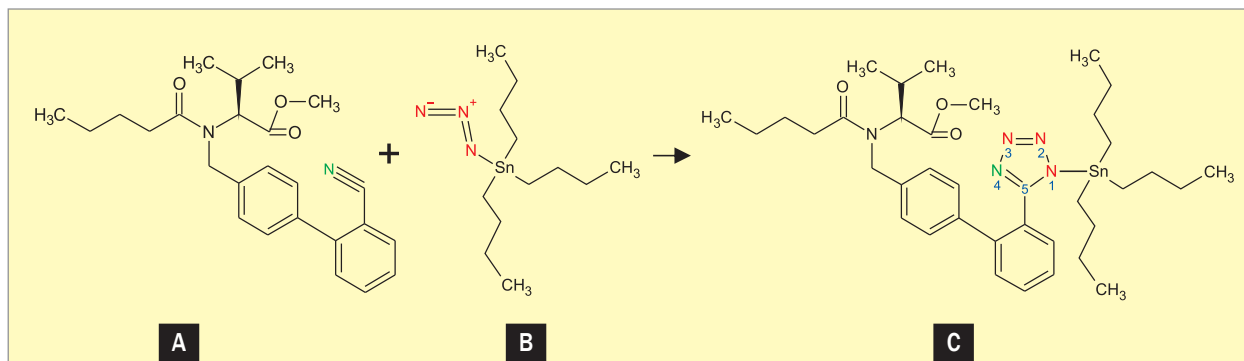
Jedną z najczęściej stosowanych w syntezie sartańców (w tym walsartanu) reakcji syntezy pierścienia tetrazolowego jest reakcja wykorzystująca jeden z azydków organicznych tj. azydo(n-tributylo)stannan albo azydek tri(n-butylo)cyny (potocznie zwany azydkiem tributylocyny) [17]. Polega ona na przyłączeniu azydku tributylocyny (ryc. 3B) do produktu przejściowego syntezy walsartanu, czyli związku nityrylowego (ryc. 3A) z wytworzeniem związku stannylotetrazolowego (ryc. 3C) [18].

Po przeprowadzeniu powyższej reakcji pozostaje już tylko hydroliza wytworzonego związku stannylotetrazolowego (ryc. 3C) i otrzymanie właściwej substancji leczniczej – walsartanu.

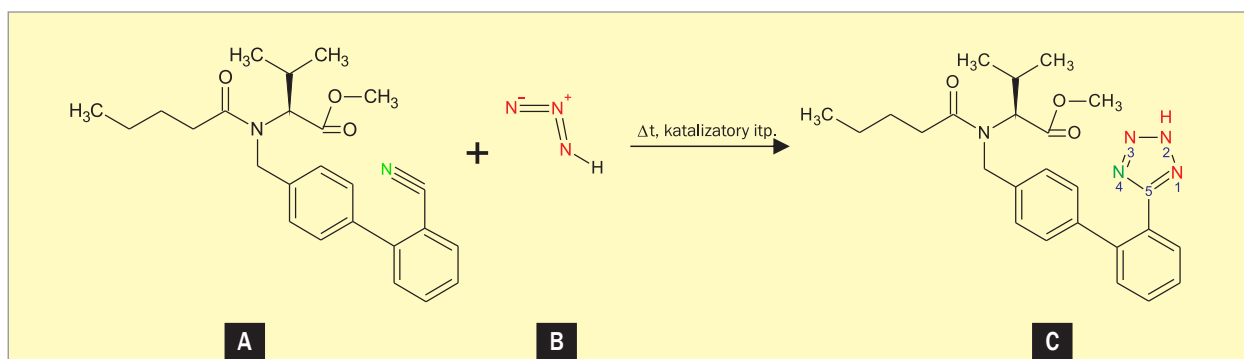
Możliwe przyczyny pojawienia się zanieczyszczeń N-nitrozoaminowych w sartańcach

Oprócz opisanej wyżej syntezy sartańców istnieją inne metody syntezy pierścienia tetrazolowego, w tym także wykorzystujące wyżej opisane reakcje nityryli z organicznymi bądź nieorganicznymi azydkami [19, 20]. Wielość możliwych dróg otrzymywania jednego produktu docelowego stwarza z kolei możliwość licznych i nietrudnych do przeprowadzenia z technologicznego punktu widzenia modyfikacji procesu syntezy sartańców, w tym walsartanu, nawet w obrębie rozwiązania chronionego jednym patentem (patrz np. patenty Pat.CN104045602A [20], Pat.WO2012001484A2 [21]). W opisach patentowych często zresztą dopuszcza się zamienne użycie na przykład niektórych reagentów czy rozpuszczalników. Jednak w przypadku gdy nie zostaną przewidziane wszystkie potencjalne reakcje uboczne, modyfikacje takie mogą także prowadzić do błędów, co właśnie najprawdopodobniej doprowadziło do pojawienia się w sartańcach zanieczyszczeń N-nitrozoaminami.

Zakrojone na szeroką skalę przeszukanie zawartości wielu patentów przeprowadzone przez niemieckich autorów Buschmann i Holzgrabe [18] już po wykryciu nitrozoamin w walsartanie wskazuje z dużym prawdopodobieństwem, że to właśnie proces z wykorzystaniem azydku tributylocyny poddał modyfikacji prowadzącej do tworzenia N-nitrozoamin chiński producent substancji czynnej, wytwórnia *Zhejiang*



Rycina 3. Reakcja syntezy 5–podstawionego pierścienia tetrazolowego w przebiegu klasycznej syntezy walsartanu. Atomy azotu budujące pierścień tetrazolowy zaznaczono kolorami; **A.** Związek nitrylowy; **B.** Azydek tributylowy; **C.** Związek stannylotetrazolowy



Rycina 4. Uproszczony schemat powstawania w przebiegu syntezy walsartanu pochodnej tetrazolu z odpowiedniego nitrylu i azydku wodoru uwolnionego z azydku sodu. Atomy azotu budujące pierścień tetrazolowy oznaczono kolorami; **A.** Związek nitrylowy; **B.** Azydek wodoru; **C.** Pochodna 5–podstawionego tetrazolu (w tym wariantcie ester metylowy walsartanu)

Huahai Pharmaceutical Co., Ltd. W modyfikacji tej (ryc. 4) zamiast azydku tributylowy (ryc. 3B) do reakcji z nitrylem wprowadzono znacznie tańszy azydek sodowy (NaN_3). Można to było wywnioskować między innymi na podstawie faktu, że w 2014 roku ZHP opublikował patent oznaczony jako CN104045602A (tytuł w tłumaczeniu: „Ulepszona metoda wytworzenia układu tetrazolowego walsartanu”), w którym zgłoszono ulepszenie syntezy z jednoczesnym pominięciem stosowania związku cyanoorganicznego [20, 22]; wskazuje to także na ekonomiczne tło zmiany. Dla uproszczenia na schemacie tej reakcji podanym na rycinie 4 zamiast azydku sodu umieszczono od razu azydek wodoru (HN_3) uwolniony z dodawanego do środowiska reakcyjnego azydku sodowego w środowisku kwaśnym. Po przeprowadzeniu powyższej reakcji, tak jak w opisanym wcześniej procesie, przeprowadza się hydrolizę wytworzonej pochodnej tetrazolu (ryc. 4C) w celu otrzymania właściwej substancji leczniczej – walsartanu.

Użyty w opisanej modyfikacji syntezy azydek sodu jest solą, dlatego słabo rozpuszcza się w stosowanych zwykle do reakcji syntezy układu tetrazolowego rozpuszczalnikach organicznych w rodzaju dimetyloformamidu

(DMF, *dimethylformamide*) [19]; prawdopodobnie także z tego względu azydek sodu dodano do środowiska reakcyjnego w pewnym nadmiarze, co z kolei pociągnęło za sobą konieczność późniejszego usunięcia nieprzereagowanej jego części przez dodanie azotanu (III) sodowego (NaNO_2 , inaczej azotynu sodu; wnioski te wyciągnięto na podstawie jednego z patentów [20, 22]), w którym także dodaje się NaNO_2 w nadmiarze ze względu na toksyczność azydku sodowego. Azotan (III) sodu jest dobrze rozpuszczalną w wodzie solą, a jednocześnie znanym od dziesięcioleci reagentem, przy którego udziale mogą powstawać N-nitroaminy, szczególnie w obecności amin drugorzędowych [23].

Dalsza analiza danych wydaje się wskazywać, że drugim niezbędnym czynnikiem przyczyniającym się do powstania N-nitroamin w walsartanie było zastosowanie jako rozpuszczalnika DMF, z którego do środowiska reakcyjnego dostawała się amina drugorzędowa (głównie dimetyloamina [DMA, *dimethylamine*]) – albo obecna w nim jako zanieczyszczenie, albo/i jako produkt rozkładu spowodowanego warunkami reakcji.

W opisany sposób w środowisku reakcyjnym znalazły się jednocześnie dwie substancje dość łatwo reagujące ze sobą z wytworzeniem N-nitrozoamin. To właśnie pozostała po reakcji zniszczenia azydku część azotanu (III) sodowego może wchodzić w reakcje wtórne/niepożądane, w tym reakcje N-nitrozylacji z aminami organicznymi, prowadząc do powstania N-nitrozoamin [24, 25]. Na tej zasadzie NDMA powstaje w reakcji NaNO_2 z DMA [18], NDEA – z jonów azotanowych (III) i trietyloaminy ([TEA, *triethylamine*] używana w niektórych syntezach sartanów), zaś warunkiem powstania NDIPA – nitrozoaminy stwierdzonej dotąd w walsartanie firmy *Signa S.A. de C.V.* – jest reakcja azotanów (III) z diizopropylloaminą ([DIPA, *diisopropylamine*], także stosowana przy syntezach niektórych sartanów) [8, 26]. Z kolei wykryty w wytwarzanej przez *Hetero Labs* soli potasowej losartanu NMBA powstaje w reakcji jonów azotanowych (III) z wykorzystywaną jako rozpuszczalnik cykliczną aminą trzeciorzędową, N-metylo-2-pirolidonem (NMP, *N-methyl-2-pyrrolidone*) [8].

Z powyższego wynika, że wprowadzenie przez niektórych wytwórców substancji czynnej modyfikacji polegającej na zastosowaniu azydku sodowego w miejsce azydku tributylocyny – wraz z nieszczęśliwie dobranymi rozpuszczalnikami/reagentami – jest najprawdopodobniej podstawowym czynnikiem odpowiedzialnym za powstawanie toksycznych N-nitrozoamin.

Toksyczność nitrozoamin

N-nitrozoaminy wykazują właściwości mutagenne oraz teratogenne/embriotoksyczne, a także genotoksyczne. Dodatkowo należą one do związków o bardzo silnym działaniu rakotwórczym, a także mogą uszkadzać wątrobę [23]. Od wykrycia w 1956 roku rakotwórczych właściwości NDMA (powodowanie guzów wątroby) przez Barnes i Magee przebadano ponad 300 nitrozoamin i około 90% z nich (rzędu 300) uznano za rakotwórcze u wielu gatunków zwierząt [27, 28]. N-nitrozoaminy występują powszechnie w środowisku człowieka, na przykład w wędlinach, wędzonym mięsie, dymie tytoniowym, w oczyszczonej wodzie pitnej, w gumie, niektórych tworzywach sztucznych i innych [27, 29].

N-nitrozoaminy są prekancerogenami, metabolizowanymi w ustroju do właściwych kancerogenów (zwłaszcza kationów karbeniowych), wykazujących silne właściwości alkilujące w stosunku do zasad purynowych i pirymidynowych obecnych w białkach oraz kwasach nukleinowych (DNA, RNA) [24, 27]. Uzasadnia to działanie mutagenne i rakotwórcze większości N-nitrozoamin i ich szkodliwość przy bardzo niskich stężeniach, nawet rzędu jednego mikrograma ($1 \mu\text{g}$) na litr [24].

Pocieszający jest fakt, że porównując najniższe stężenia wymagane do wywołania raka przez NDMA w eksperymentach na zwierzętach ze średnią ekspozycją u ludzi, stwierdzono, że przeciętne dzienne (pokarm, woda pitna) narażenie

u ludzi w świecie zachodnim jest wielokrotnie niższe niż tak zwany poziom NOEL (*no observed effect level* – stężenie, przy którym już nie zaobserwowano efektu, np. nowotworzenia) u zwierząt; zwraca się jednak uwagę na ograniczoną liczbę zwierząt w przywoływanych eksperymentach [27].

Można założyć, że mieszkaniec Europy Zachodniej dziennie spożywa z pokarmem 0,2–0,3 μg tak zwanych lotnych nitrozoamin [27]. Jeszcze latem 2018 roku w niewielkiej liczbie próbek walsartanu wykryto NDMA w stężeniach 3,4 ppm ([*parts per million*], części na milion) do 120 ppm (średnia 66,5 ppm) [27]. Obliczono, że gdy na przykład substancja czynna jest zanieczyszczona 120 ppm nitrozoaminy (= 120 $\mu\text{g/g}$), a dziennie przyjmuje się przeciwnadciśnieniowy sartan w dawce 160 mg, to w jednej tabletkie jest przyjmowane aż 19 μg NDMA. W zestawieniu z dobową dawką przyjmowaną w pokarmach oznacza to, że przyjęcie tylko jednej tabletki zawierającej zanieczyszczony walsartan powoduje, że standardowa dawka N-nitrozoamin zawartych zwykle w pokarmie zostaje wielokrotnie przekraczana [27]. W zestawieniu z tym fakt, że N-nitrozoaminy są toksyczne już w dawkach liczonych w ppm, spowodował, że wiele procesów syntezy sartanów musi przejść/przechodzi surową weryfikację.

Aspekt analityczny

Istnieje wiele metod umożliwiających wykrywanie bardzo niewielkich stężeń N-nitrozoamin. Co więcej, w związku z wykryciem tych związków w sartanach podjęto wiele nowych działań. Oficjalne Laboratoria Kontroli Środków Leczniczych (OMCL, *Official Medicines Control Laboratory*) zrzeszone w Ogólnoeuropejskiej Sieci OMCL (GEON, *General European OMCL Network*) szybko zorganizowały opracowanie różnych metod oznaczania śladów NDMA i NDEA w walsartanie i innych sartanach. W projekcie uczestniczyło irlandzkie *Public Analyst's Laboratory* w Galway (PALG), francuski OMCL w ANSM (*Montpellier Agence National de Sécurité de Medicament et de Produits de Sante*) oraz Biuro Dochodzeń Chemicznych i Weterynaryjnych (CVUA, *Chemischen und Veterinäruntersuchungsamt*) w Karlsruhe; krótkie podsumowanie wdrożonych metod zawiera praca Buschmann i Holzgrabe [26]. W odniesieniu do przyszłości podstawowe znaczenie ma wszechstronna kontrola procesu wytwarzania leku metodami analitycznymi uwzględniająca wszystkie znane oraz możliwe (w tym mogące wystąpić tylko teoretycznie) zanieczyszczenia podczas każdego etapu wytwarzania substancji czynnej [26].

Podsumowanie i wnioski

Nieprzemysłana modyfikacja procesu syntezy walsartanu przez niektórych producentów substancji czynnych rozpętała „afere walsartanową” związaną z wykryciem śladowych ilości rakotwórczych N-nitrozoamin. Pociągnęło

to za sobą kontrole w firmach wytwarzających zarówno leki, jak i substancje czynne. Z jednej strony sytuacja ta doprowadziła do zwrócenia uwagi na sposoby syntezy tych związków oraz do wycofania zanieczyszczonych produktów leczniczych, z drugiej wywołała strach przed stosowaniem sartanów jako takich, także tych zsyntetyzowanych metodami, w przypadku których nie dochodzi do ubocznego tworzenia się toksycznych N-nitrozoamin. Dostępne obecnie na rynku sartany pozostają pod ścisłą kontrolą organów odpowiedzialnych za bezpieczeństwo stosowania tych leków, a wynikająca z tego szczegółowa analiza toksykologiczna potencjalnych zanieczyszczeń (zarówno już stwierdzonych, jak i możliwych teoretycznie) umożliwia ustalenie zaktualizowanych wymagań w odniesieniu do składu produktu. Przykładem wyciągnięcia wniosków tego rodzaju w następstwie „afery walsartanowej” są

opublikowane 1 lipca 2019 roku (data obowiązywania: 1.01.2020 r.) nowe monografie sartanów zawierających pierścienie tetrazolowy zamieszczone w 10. wydaniu Farmakopei Europejskiej [30, 31]; zawierają one między innymi określone na okres przejściowy dopuszczalne zawartości N-nitrozoamin. Po upływie tego okresu (od kwietnia 2021 r.) sartany te nie będą mogły zawierać oznaczalnych stężeń NDMA ani NDEA, co odpowiada zawartości mniejszej niż 0,03 ppm ($\mu\text{g/g}$) [32]. Zwraca się także uwagę na konieczność poddania analizie procesów wytwarzania niektórych leków innych niż sartany, przy których syntezie także mogą powstać N-nitrozoaminy.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

At the end of June 2018 small amounts of highly carcinogenic N-nitrosamine – N-nitrosodimethylamine (NDMA) contaminations were found in some of the angiotensin II receptor AT_1 antagonists (sartans) used to treat arterial hypertension. By July 2019, four N-nitrosamine impurities had been identified in sartans: NDMA, N-nitrosodiethylamine, N-nitrosodiisopropylamine and N-nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid. Seven manufacturers of three contaminated active substances (valsartan, losartan and irbesartan) from China, India and Mexico had also been identified. These compounds had infiltrated the active pharmaceutical ingredients probably as a consequence of ill-considered synthesis modifications. The number of people who have been prescribed contaminated valsartan alone is estimated at around 20 million worldwide.

This paper discusses the role of sartans in medicine in the context of the physiological significance of the renin-angiotensin-aldosterone system as well as the role of tetrazole moiety in the mechanism of sartans receptor activity. The synthesis of tetrazole moiety and its modifications have been characterized as possible causes of the appearance of nitrosamine impurities in sartans. The toxicological properties of nitrosamines are also briefly outlined. The fact that nitrosamines had been entering medicines for at least five years without the knowledge of the authorities responsible for the safety of medicines has exposed a gross malfunctioning of the system intended to guarantee the safety of medicinal products. The valsartan scandal has forced changes to some drug regulations, in particular the requirements for analytical procedures.

Keywords: sartans, active pharmaceutical ingredient contamination, nitrosamines, tetrazoles chemistry

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 556–563

Piśmiennictwo

1. Sörgel F, Kinzig M, Abdel-Tawab M, et al. The contamination of valsartan and other sartans, part 1: new findings. *J Pharm Biomed Anal.* 2019; 172: 395–405, doi: 10.1016/j.jpba.2019.05.022, indexed in Pubmed: 31122801.
2. Charoo NA, Ali AA, Buha SK, et al. Lesson learnt from recall of valsartan and other angiotensin II receptor blocker drugs containing NDMA and NDEA impurities. *AAPS PharmSciTech.* 2019; 20(5): 166, doi: 10.1208/s12249-019-1376-1, indexed in Pubmed: 30989447.
3. Farrukh MJ, Tariq MH, Malik O, et al. Valsartan recall: global regulatory overview and future challenges. *Ther Adv Drug Saf.* 2019; 10: 2042098618823458, doi: 10.1177/2042098618823458, indexed in Pubmed: 30728946.
4. Moll D. Valsartan. Schweigen – im Einklang mit den Rechtsvorschriften. (Teil I, II i III). *DAZ.online* (Dtsch. Apoth. Ztg online), Stuttgart, 31.10.2018. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/10/30/schweigen-im-einklang-mit-den-rechtsvorschriften/> /chapter:1 oraz j.w./chapter:2 oraz j.w./chapter:3 (18.07.2019).
5. Shanley A. Sartan recalls beg the question: is compendial impurity testing enough? *Pharm Tech Eur.* 2018; 30(10): 38.
6. Bonner L. More trouble for valsartan with discovery of fourth carcinogen. <https://www.pharmacist.com/article/more-trouble-valsartan-discovery-fourth-carcinogen> (11.07.2019).
7. FDA.ca.2018.07.17: Princeton Pharmaceutical Inc Issues Voluntary Nationwide Recall of Valsartan and Valsartan HCTZ Tablets Due to Detection

- of a Trace Amount of Unexpected Impurity, N-Nitrosodimethylamine (NDMA) in The Products. Company announcement. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/princeton-pharmaceutical-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-valsartan-and-valsartan-hctz-tablets> (29.07.2019).
8. EMA.ar.2019.02.14: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), dokument EMA/217823/2019, 14 February 2019. Assessment report, Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sartans-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf (18.07.2019).
 9. Chaszczewska-Markowska M, Sagan M, Bogunia-Kubik K. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) – physiology and molecular mechanisms of functioning. *Post Hig Med Dosw.* 2016; 70: 917–927, doi: 10.5604/17322693.1218180.
 10. Gumułka SW. Neuroprzeznaczni peptydowe i lipidowe. In: Maśliński S, Ryżewski J. *Patofizjologia: podręcznik dla studentów medycyny*, Tom 1. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 4th ed., Warszawa 2009: 215–242.
 11. Dézsi CA. The different therapeutic choices with ARBs. Which one to give? When? Why? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016; 16(4): 255–266, doi: 10.1007/s40256-016-0165-4, indexed in Pubmed: 26940560.
 12. Michel MC, Foster C, Brunner HR, et al. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev.* 2013; 65(2): 809–848, doi: 10.1124/pr.112.007278, indexed in Pubmed: 23487168.
 13. Takezako T, Unal H, Karnik SS, et al. Current topics in angiotensin II type 1 receptor research: focus on inverse agonism, receptor dimerization and biased agonism. *Pharmacol Res.* 2017; 123: 40–50, doi: 10.1016/j.phrs.2017.06.013, indexed in Pubmed: 28648738.
 14. Mavromoustakos T, Agelis G, Durdagi S. AT1 antagonists: a patent review (2008–2012). *Expert Opin Ther Pat.* 2013; 23(11): 1483–1494, doi: 10.1517/13543776.2013.830104, indexed in Pubmed: 23968548.
 15. Pandarus V, Desplandier-Giscard D, Gingras G, et al. Greening the valsartan synthesis: Scale-up of Key Suzuki–Miyaura Coupling over SiliaCat DPP-Pd. *Org Process Res Dev.* 2013; 17(12): 1492–1497, doi: 10.1021/op400118f.
 16. Wang Gx, Sun Bp, Peng Ch. An improved synthesis of valsartan. *Org Process Res Dev.* 2011; 15(5): 986–988, doi: 10.1021/op200032b.
 17. Baumann M, Baxendale IR, Ley SV, et al. An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals. *Beilstein J Org Chem.* 2011; 7: 442–495, doi: 10.3762/bjoc.7.57, indexed in Pubmed: 21647262.
 18. Buschmann H, Holzgrabe U. NDMA in valsartan. Eine Spurensuche. *Dtsch Apoth Ztg [DAZ].* 2018; 158(29): 22–26.
 19. Lawson EC, Shook BC, Lanter JC. Tetrazole-based angiotensin II type 1 (AT1) antagonists for the treatment of heart failure and congestive hypertension. In: Dinges J, Lamberth C. ed. *Bioactive heterocyclic compound classes: pharmaceuticals*. First ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 2012: 153–167.
 20. Pat.CN104045602A[en] (2014): Improved method for preparing tetrazole for valsartan. Inventors: 朱晓仁, 陕年平, 张文灵, 王鹏 (Zhu Xiaoren, Shan Nianping, Zhang Wenling, Wang Peng). Application filed by 浙江华海药业股份有限公司 (Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd.). <https://patents.google.com/patent/CN104045602A/en> (30.06.2019).
 21. Pat.WO2012001484A2 (2012): An improved process for the preparation of valsartan. Inventors: Chinta R.R., Nangi G.B.S., Nayini M.R. et al. Application filed by Aurobindo Pharma Limited. <https://patents.google.com/patent/WO2012001484A2> (30.06.2019).
 22. Pat.CN104045602A[zh] (2014): 种缬沙坦成四氮唑的改进方法 („Ulepszona metoda wytworzenia układu tetrazolowego walsartanu”). Wynalazcy: 朱晓仁, 陕年平, 张文灵, 王鹏 (Zhu Xiaoren, Shan Nianping, Zhang Wenling, Wang Peng). Wniosek patentowy złożony przez 浙江华海药业股份有限公司 (Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 s. <https://patentimages.storage.googleapis.com/b3/9e/6a/36cc241161e4d3/CN104045602A.pdf> (w jęz. chińskim z rycinami) oraz <https://patents.google.com/patent/CN104045602A/zh> (30.06.2019).
 23. IARC 1978: International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: some N-nitroso compounds. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man* 1978; 17: 1–349. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono17.pdf> (8.07.2019).
 24. Hamon M. [Can nitrates lead to indirect toxicity?] [Article in French]. *Ann Pharm Fr.* 2007; 65(5): 347–355, doi: 10.1016/s0003-4509(07)92598-5.
 25. Rostkowska K, Zwierz K, Różański A, et al. Formation and metabolism of N-nitrosamines. *Pol J Environ Stud.* 1998; 7(6): 321.
 26. Buschmann H, Holzgrabe U. Noch mehr Nitrosamine. NDMA, NDEA, NDIPA – wie kommen die Verunreinigungen in die Sartane? *Dtsch Apoth Ztg [DAZ].* 2019; 159(1–2): 50–54.
 27. Stahlmann R. Wie gefährlich ist NDMA in Valsartan? Eine bewertung aus Toxikologischer Sicht. *Dtsch Apoth Ztg [DAZ].* 2018; 158(30): 30.
 28. Hecht SS. Approaches to cancer prevention based on an understanding of N-nitrosamine carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1997; 216(2): 181–191, doi: 10.3181/00379727-216-44168, indexed in Pubmed: 9349687.
 29. Gushgari AJ, Halden RU. Critical review of major sources of human exposure to N-nitrosamines. *Chemosphere.* 2018; 210: 1124–1136, doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.07.098, indexed in Pubmed: 30208538.
 30. EDQM: Control of nitrosamine impurities in sartans: revision of five Ph. Eur. Monographs. News. 13 June 2019, Strasbourg, France. <https://www.edqm.eu/en/news/control-nitrosamine-impurities-sartans-revision-five-ph-eur-monographs> (01.08.2019).
 31. EDQM: Pharmedropa Useful information, July 2019. Comments concerning revised texts published in the 10th edition (10.0). Strasbourg, France. https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/PhEur/comments_concerning_revised_texts_published_in_the_10th_edition_10.0.pdf (01.08.2019).
 32. EDQM: Update on the EDQM review of CEP applications for sartans and next steps (June 2019). 18 June 2019, Strasbourg, France. <https://www.edqm.eu/en/news/update-edqm-review-cep-applications-sartans-and-next-steps-june-2019> (01.08.2019).

The antihypertensive drugs and contamination with carcinogenic nitrosamines

Leki przeciwnadciśnieniowe a skażenie rakotwórczymi nitrozoaminami

Jan Tatarkiewicz, Magdalena Bujalska-Zadrożny 

Department of Pharmacodynamics, Preclinical Research Centre,
Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Tatarkiewicz J, Bujalska-Zadrożny M. Leki przeciwnadciśnieniowe a skażenie rakotwórczymi nitrozoaminami. *Folia Cardiol.* 2019; 14(6): 556–563. DOI: 10.5603/FC.a2019.0109. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

At the end of June 2018, small amounts of a highly carcinogenic N-nitrosamine, N-nitrosodimethylamine (NDMA), were found to contaminate some angiotensin receptor blockers (sartans) used for the treatment of arterial hypertension. By July 2019, four N-nitrosamine impurities were identified in sartans, including NDMA, N-nitrosodiethylamine, N-nitrosodiisopropylamine and N-nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid. Seven manufacturers of three contaminated active substances (valsartan, losartan and irbesartan) from China, India and Mexico were also identified. These compounds had infiltrated the active pharmaceutical ingredients probably as a consequence of ill-considered synthesis modifications. The number of people who have been prescribed contaminated valsartan alone has been estimated at around 20 million worldwide.

This paper discusses the therapeutic role of sartans in the context of the physiological significance of the renin–angiotensin–aldosterone system as well as the role of tetrazole moiety in the mechanism of sartan receptor activity. The synthesis of tetrazole moiety and its modifications have been characterized as possible causes of the appearance of nitrosamine impurities in sartans. The toxicological properties of nitrosamines are also briefly outlined. The fact that nitrosamines had been entering medicines for at least five years undetected and outside the knowledge of the authorities responsible for drug safety has exposed a gross malfunctioning of the system intended to guarantee the safety of medicinal products. As a result, the valsartan scandal has forced changes to some drug regulations, in particular the requirements for analytical procedures.

Key words: sartans, active pharmaceutical ingredient contamination, nitrosamines, chemistry of tetrazoles

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 564–571

Introduction

In July 2018, the public opinion worldwide has been alarmed by detection of small amounts of potentially highly carcinogenic N-nitrosamines in some angiotensin II receptor AT₁ blockers (sartans) used for the treatment

of arterial hypertension. These contaminations had been entering medicines for at least five years undetected and outside the knowledge of the authorities responsible for drug safety, and the number of people who have been prescribed contaminated valsartan alone was estimated in January 2019 at around 20 million worldwide [1]. The

Address for correspondence: Magdalena Bujalska-Zadrożny Professor, Zakład Farmakodynamiki, Centrum Badań Przedklinicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1b, 02–097 Warszawa, Poland, phone +48 22 116 61 26, e-mail: magdalena.bujalska@wum.edu.pl

underlying cause was an ill-considered modification of the synthesis of tetrazole ring, present in the structure of most sartans, which is formed during one of the last steps of sartan synthesis. As a result, many sartan lots were recalled from the market in multiple countries, and companies producing both pharmaceutical products and their active ingredients were subjected to inspections. These events have had ongoing consequences, and investigations have been undertaken to evaluate the true size of this problem and the number of exposed people, and to determine the underlying causes [2–5].

The present paper discusses likely chemical mechanisms of N-nitrosamine contamination, its toxicological and analytical aspects, and also provides the necessary background pharmacological and physiological information.

Detected N-nitrosamines, contaminated active pharmaceutical ingredients and their manufacturers

In June 2018, the Food and Drug Administration (FDA) received information that an U.S. company, Princeton Pharmaceuticals Inc., dba Solco Healthcare LLC., stopped manufacturing its valsartan products, as trace amounts of N-nitrosodimethylamine (NDMA) were detected in an active ingredient purchased from one of its manufacturers in China, Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd. (ZHP). On July 17, 2018, the company voluntarily recalled all its valsartan products from the market [6, 7]. During the same month, also the European Union (EU) authorities were informed that ZHP detected the presence of previously unnoted technological contamination with NDMA in an active pharmaceutical ingredient (API), valsartan manufactured in a factory in Chuannan, China [8]. Detection of NDMA in valsartan initiated the so-called valsartan scandal and resulted in inspections performed in many countries that included not only a growing number of valsartan product lots (with their subsequent recall in large amounts, including of fixed-dose combinations, in several dozen countries [3]) but also other sartan products and API suppliers, as the regulatory authorities believed it was necessary to inspect closely all substances utilised during the drug synthesis. As a result, other nitrosamines in addition to NDMA, including N-nitrosodiethylamine (NDEA), N-nitrosodiisopropylamine (NDIPA) and N-nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid (NMBA) were soon detected in several other sartans. The extent of the recall increased, and the number of manufacturers of contaminated API grew to seven in three different countries. Details on location and sources of API contamination are shown in Table 1.

The therapeutic importance of sartans calls for a summary of the physiological and pharmacological background of their action.

Physiological role of the renin–angiotensin–aldosterone system and the effect of sartans on this system

The renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS), a hormonal and enzymatic system activated by a renal hormone renin, is one of the most important body systems regulating vascular smooth muscle tone and water and electrolyte balance (and thus also blood pressure). Increased RAAS activity leads to increased vascular smooth muscle tone, reduced urinary sodium and water excretion, and increased urinary potassium excretion, all leading to an increase in blood pressure [9, 10].

The key pressor RAAS component is an octapeptide angiotensin II (Ang II) which increases blood pressure mostly by activating specific angiotensin II type 1 receptor (AT₁R). Understanding of the role of Ang II in the regulation of the cardiovascular system (CVS) led to a search for synthetic compounds with a high affinity for AT₁R, characterized by a significant structural resemblance to Ang II but lacking its agonist effect. As the initial attempts to develop peptide structure-based drugs failed, researchers focused on compounds containing several connected rings, the structure of which in body fluids bore sufficient resemblance to the stereochemical structure of aminoacids forming Ang II. This has led to the development of losartan (on the market since 1994), followed by other non-peptide AT₁R antagonists, also known as sartans, that entered the clinical practice. Currently, more than ten sartans are available, including azilsartan, eprosartan, irbesartan, candesartan, losartan, olmesartan, telmisartan and valsartan that have been marketed in Poland/EU. They are indicated for several clinical conditions — all are used to lower blood pressure in arterial hypertension (AH), and some have been licensed to treat heart failure (HF) or left ventricular systolic dysfunction, concomitant renal disease in patients with AH and diabetes type 2, and prevention of stroke in adult patients with AH. Valsartan, which is the major sartan discussed in the present paper, is used in Poland for the treatment of essential AH, some cases of symptomatic HF in adults, and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction after recent myocardial infarction. Currently, a significant trend can be observed to extend indications for sartans beyond CVS treatment [11].

Structural components of sartans and their receptor binding

To provide desired angiotensin receptor antagonist effects at the molecular level, *i.e.*, binding to AT₁R and blocking this receptor, the structure of most sartans used in the clinical practice includes several main functional moieties, of which most important are three: a biphenyl-methyl moiety forming

Table 1. List of contaminated sartans including manufacturers of drugs with contaminated active pharmaceutical ingredient (API) and the timing of impurity reporting

Sartan	Impurity	Manufacturer of contaminated API (name and country)	Reporting agency	Date* of impurity reporting and reference***
Valsartan	NDMA	ZHP, China	US FDA	June 2018 [6, 7]
			EMA following ZHP	June 2018 [8]
		ZTP, China	EMA, EDQM**	10.08.2018 [a]–28.08.2018 [b]
		ZChP, China	EDQM**	28.08.2018 [b]
		Hetero Labs, India	EDQM**	28.08.2018 [b]
Valsartan	NDEA	ZHP, China	US FDA	20.12.2018 [c]
			EMA, US FDA	13.09.2018 [d, e]
		Mylan, India	EMA, EDQM**	19.11.2018 [f, g]
		Aurobindo, India	EDQM**	Before 24.12.2018 [i]
Valsartan	NDIPA	Signa S.A., Mexico	US FDA	2.01.2019 [j]
			TGA, EDQM**	18.12.2018 TGA [i, k]
Irbesartan	NDEA	Aurobindo, India	EDQM**	Before 8.10.2018 [l]
			EMA, US FDA	15.10.2018 [m]–30.10.2018 [n]
Losartan potassium	NDEA	ZHP, China	EDQM**, FDA	18.01.2019 [o, p]
			US FDA	9.11.2018 [r]
		Hetero Labs, India	EDQM**	18.01.2019 [o]
			EMA, US FDA	Before 17.10.2018 [l]
Losartan potassium	NMBA	Hetero Labs, India	EMA, US FDA	Before 21.09.2018 [s]
			EDQM**, FDA	25.02.2019 [t]
Losartan potassium	NMBA	Hetero Labs, India	EDQM**, FDA	4.02.2019 [u]–28.02.2019 [w]
			EDQM**, FDA	

*First reporting of a given impurity by a drug agency in general or the first reporting of an impurity in API from a given manufacturer. Due to differences in dates reported in references, dates shown in the table should be considered approximate; **in cases monitored by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), this agency immediately suspended manufacturers' certificates of suitability (CEP) that confirm compliance with the European Pharmacopoeia requirements; by this mechanism, 11 CEP were suspended by mid-May 2019; ***due to their large volume, references to materials published by the United States Food and Drug Administration (US FDA), European Medicines Agency (EMA), EDQM and other agencies that appear only in Table 1 and not in the main text are available in a supplementary file available on-line. These references are marked with alphabet letters in square brackets, in the order of their appearance in the table; *Aurobindo* – Aurobindo Pharma Limited (India); *Hetero Labs* – Hetero Labs Limited (India); *Mylan* – Mylan Laboratories Ltd. (India); NDEA – N-nitrosodiethylamine; NDIPA – N-nitrosodisopropylamine; NDMA – N-nitrosodimethylamine; NMBA – N-nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid; Signa S.A. – Signa S.A. de C.V. (Toluca, Mexico, member of Apotex Pharmachem Group); TGA – The Therapeutic Goods Administration (Australia); ZChP – Zhejiang Changming Pharmaceutical Co., Ltd. (China); ZHP – Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd. (China); ZTP – Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd. (China)

the basic axis of sartan structure (of eight sartans listed above, only eprosartan is lacking this moiety), imidazole ring (absent only in valsartan), and aromatic 1H-tetrazole or 2H-tetrazole moiety at the 5-position [12]. The three above moieties bind to various domains of AT₁R [13]. The tetrazole moiety seems of key importance as its presence is particularly important for the sartan antagonist effect on AT₁R [13]. The tetrazole moiety is present in five (irbesartan, candesartan, losartan, olmesartan, valsartan) of eight sartans that have been widely marketed [12].

Structure of tetrazole moiety and its location in the sartan structure

The above mentioned functional moieties responsible for the action of sartans at the molecular level are shown in

Figure 1, depicting the structure of valsartan, and in Figure 2, depicting the structure of the first developed drug of this class, losartan. In the valsartan molecule, N-acyl valine has been substituted for the imidazole ring.

Synthesis of the tetrazole moiety

Sartans can be synthesized by various pathways [14–16], and the selected method affects the possibility of formation of dangerous by-products. To understand the process of sartan N-nitrosamine contamination, it is necessary to review synthesis of the tetrazole ring, as N-nitrosamines may be generated during that step. Tetrazole ring synthesis in sartan molecules is based on a general principle whereby nitrils (organic hydrogen cyanide [HCN] derivatives, R-CN) may react, using various methods, with some organic or

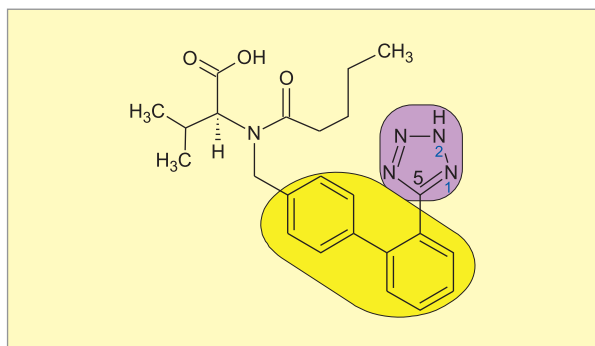


Figure 1. Structural formula of valsartan or N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valine (International Union of Pure and Applied Chemistry [IUPAC] name: (S)-3-methyl-2-((N-[[2'-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl])pentanamido)butanoic acid). Functional moieties providing the angiotensin II receptor antagonist effect at the molecular level were marked in colours: the biphenyl-methyl moiety with yellow; the 2H-tetrazole moiety at the 5-position with purple. Only selected atoms relevant for the text discussion are numbered

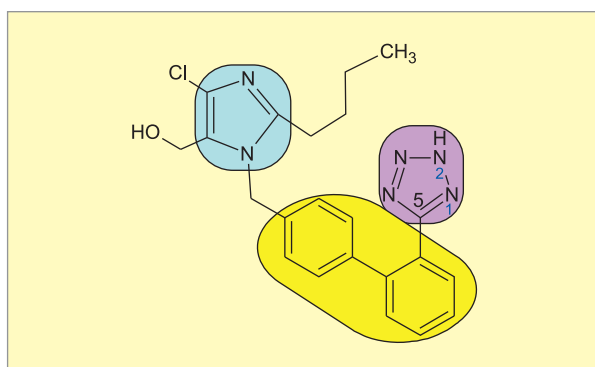


Figure 2. Structural formula of losartan or (2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-yl)methanol (IUPAC name). Functional moieties providing the angiotensin II receptor antagonist effect at the molecular level were marked in colours: the biphenyl-methyl moiety with yellow; the imidazole ring with blue; the 2H-tetrazole moiety at the 5-position with purple. Only selected atoms relevant for the text discussion are numbered

inorganic azides (hydrogen azide [HN_3] derivatives), leading to the formation of tetrazole derivatives.

One of the most commonly used methods to synthesize the tetrazole ring in sartan molecules (including that of valsartan) is a reaction that uses an organic azide, azido(n-tributyl)stannane or tri(n-butyl)tin azide, commonly known as tributyltin azide [17]. This reaction involves adding tributyltin azide (Figure 3B) to a nitril compound (Figure 3A) that is an intermediate molecule in the valsartan synthesis pathway, which yields a stannyl tetrazole compound (Figure 3C) [18].

Following the above reaction, the only next step needed is hydrolysis of the resultant stannyl tetrazole compound (Figure 3C), yielding the actual API – valsartan.

Possible causes of sartan contamination with N-nitrosamines

In addition to the above method of sartan synthesis, other methods to synthesize the tetrazole ring exist, including those based on the reactions of nitrils with organic or inorganic azides described above [19, 20]. These multiple pathways leading to the same end-product create an opportunity to introduce many technologically simple modifications of the sartan synthesis process, including that of valsartan, even within the same patent-protected solution (see, e.g., patents number CN104045602A [20] and WO2012001484A2 [21]). In fact, some changes in reagents or solvents are often allowed in patent specifications. However, if all potential side reactions are not foreseen, such modifications may lead to errors in synthesis, which was likely the cause of sartan contamination with N-nitrosamines.

A wide search of patent specifications performed by German authors Buschmann and Holzgrabe [18] after detection of nitrosamines in valsartan has indicated with a high likelihood that the Chinese manufacturer, ZHP, had modified the process of synthesis previously using tributyltin azide which led to formation of N-nitrosamines. In this modification (Figure 4), tributyltin azide (Figure 3B) used for the nitril reaction was replaced with much cheaper sodium azide (NaN_3). This could have been concluded, among others, based on the fact that in 2014, ZHP published the patent number CN104045602A (translated title: “Improved method to synthesize the tetrazole moiety of valsartan”), in which it patented an improved synthesis method without the use of an organic tin compound [20, 22]; this also indicates an economic background of this change. For simplification, the schematic representation of this reaction in Figure 4 shows hydrogen azide (HN_3) which is created in an acidic environment from sodium azide added to the reagent mixture. Following this reaction, similarly to the process described above, the resultant tetrazole derivative is hydrolyzed (Figure 4C) to create the actual API – valsartan.

Sodium azide used for this synthesis modification is a salt, and thus it poorly dissolves in organic solvents that are usually used for the synthesis of the tetrazole moiety, such as dimethylformamide (DMF) [19]. Probably also for that reason, sodium azide was added to the reagent mixture in some excess, which in turn necessitated later removal of unreacted sodium azide by adding sodium nitrite (NaNO_2), as could be concluded from one of the patents [20, 22] which also recommends adding sodium nitrite in an excess due to toxicity of sodium azide. Sodium nitrite

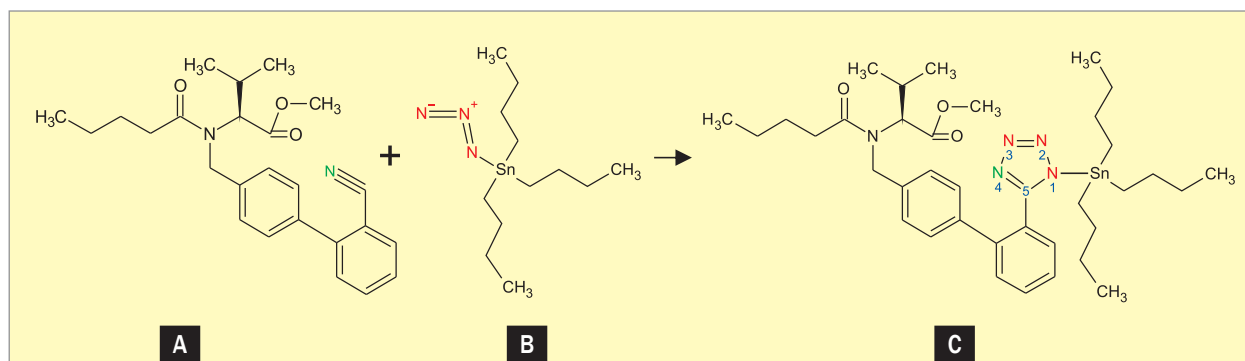


Figure 3. Synthesis of the tetrazole ring at the 5-position during the conventional valsartan synthesis process. Nitrogen atoms forming the tetrazole ring are marked with colours: **A.** Nitril compound; **B.** Tributyltin azide; **C.** Stannyl tetrazole compound

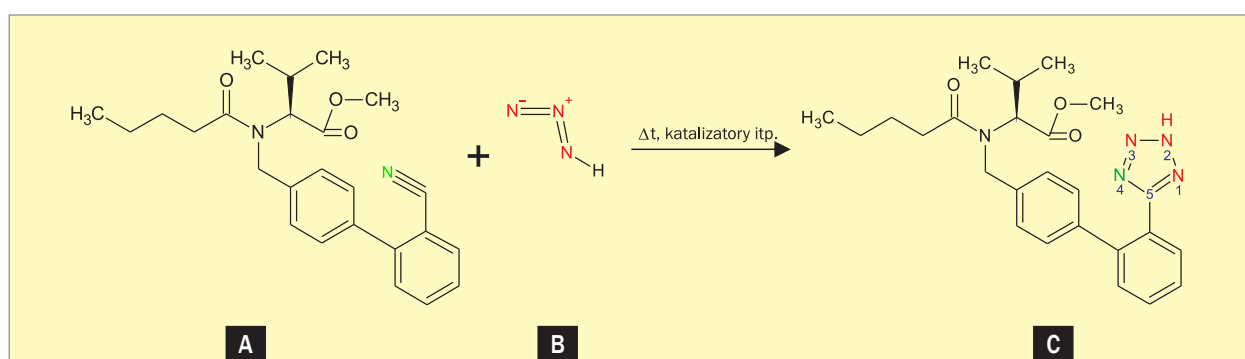


Figure 4. A simplified scheme of a tetrazole derivative synthesis from a respective nitrile and hydrogen azide released from sodium azide during an alternative valsartan synthesis process. Nitrogen atoms forming the tetrazole ring are marked with colours: **A.** Nitril compound; **B.** Hydrogen azide. **C.** Resultant compound (valsartan methyl ester) with tetrazole moiety at the 5-position

is a water-soluble salt, known for years as a reagent which may generate N-nitrosamines, particularly in the presence of secondary amines [23].

Further investigations seem to suggest that the other necessary factor that contributed to valsartan contamination with N-nitrosamines was the use of DMF as a solvent, releasing a secondary amine (mostly dimethylamine [DMA]), present either as an impurity and/or as a breakdown product due to specific reaction conditions.

Thus, two compounds that quite easily react with each other with formation of N-nitrosamines were simultaneously present in the reagent mixture. Sodium nitrite left after neutralization of azide may enter secondary/undesirable reactions, including N-nitrosylation of organic amines which leads to the formation of N-nitrosamines [24, 25]. In this way, NDMA is formed by a reaction of sodium nitrite with DMA [18], NDEA by a reaction of nitrites with triethylamine (TEA) which is used in some sartan synthesis processes, and NDIPA found in valsartan manufactured by Signa S.A. de C.V. is formed by a reaction of nitrites with diisopropylamine (DIPA), also used in some sartan synthesis

processes [8, 26]. Finally, NMBA detected in losartan potassium manufactured by Hetero Labs is generated by the reaction between nitrites and a cyclic tertiary amine used as a solvent, N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) [8].

In summary, a modification introduced by some API manufacturers, whereby sodium azide was substituted for tributyltin azide – along with an unfortunate choice of solvents/reagents – has likely been the major factor responsible for formation of toxic N-nitrosamines.

Toxicity of nitrosamines

N-nitrosamines show mutagenic, teratogenic/embryotoxic, and genotoxic properties. In addition, they exert a very potent carcinogenic effect, and may damage the liver [23]. Since Barnes and Magee had discovered carcinogenic properties of NDMA (leading to the development of hepatic tumours) in 1956, more than 300 nitrosamines were tested and about 90% of them (approximately 300 compounds) were found to be carcinogenic in many animal species [27, 28]. N-nitrosamines are commonly present in the

human environment, for example in cold cuts and smoked meats, tobacco smoke, purified drinking water, rubber, and some plastics [27, 29].

N-nitrosamines are pre-carcinogens metabolized in the body to actual carcinogens, in particular carbenium cations, which show potent alkylating properties towards purine and pyrimidine bases present in proteins and nucleic acids (DNA, RNA) [24, 27]. This explains the mutagenic and carcinogenic effects of most N-nitrosamines and their toxicity already at very low levels, even as low as 1 µg/L [24].

However, when comparing the lowest concentrations required for the carcinogenic effect of NDMA in animal experiments with average exposure in humans, it has been found that the average daily exposure (from foods and water) in Western countries is many times lower than the no observed effect level (NOEL) in animals, although the number of animals in the cited experiments has been admittedly limited [27].

It has been estimated that in Western Europe, the average individual daily consumption of volatile nitrosamines is 0.2–0.3 µg [27]. In summer 2018, some valsartan samples were found to contain 3.4 to 120 ppm NDMA (average 66.5 ppm) [27]. It has been calculated that with nitrosamine contamination at the level of 120 ppm (= 120 µg/g), a daily sartan dose of 160 mg would contain as much as 19 µg of NDMA in one tablet. Compared with the daily dose consumed with food, taking just one tablet containing contaminated valsartan would thus mean that N-nitrosamine consumption is increased many times compared to the usual intake [27]. Taking into account that N-nitrosamines are toxic already in the ppm range doses, it has been clear that many processes of sartan synthesis must undergo or is already undergoing strict verification.

Analytical aspects

Many methods are available to detect even very low levels of N-nitrosamines. In addition, many new actions have been taken after these compounds were detected in sartans. Official Medicines Control Laboratories (OMCL) collaborating within the General European OMCL Network (GEON) have rapidly developed various methods for detecting trace amounts of NDMA and NDEA in valsartan and other sartans. Participants in this project included the

Irish Public Analyst's Laboratory in Galway (PALG), French OMCL in the Montpellier Agence National de Sécurité de Medicament et de Produits de Santé (ANSM), and the German Chemischen und Veterinäruntersuchungsamt (CVUA) in Karlsruhe; a short summary of the introduced methods has been provided in the paper by Buschmann and Holzgrabe [26]. In the future, comprehensive monitoring of the drug synthesis process using analytical methods, taking into account all known and potential (including theoretical) impurities at the each step of API manufacturing, will be crucially important [26].

Summary and conclusions

An ill-considered modification of the valsartan synthesis process by some API manufacturers has led to the so-called “valsartan scandal” related to the detection of trace amounts of carcinogenic N-nitrosamines both in the drug products and APIs. On one hand, this situation drew attention to the manufacturing processes of these drugs and withdrawal of contaminated products, but on the other hand, it also provoked fear of sartans in general, also those synthesized using methods not associated with the formation of toxic N-nitrosamines. Sartans remaining on the market are tightly monitored by drug safety agencies, and the resulting detailed toxicological analyses of potential (both identified and theoretically possible) impurities have allowed establishing updated requirements for the drug product composition. An example of such new regulations resulting from the valsartan scandal are new monographs of tetrazole ring-containing sartans published on July 1, 2019 (effective Jan 1, 2020), included in the European Pharmacopoeia, 10th edition [30, 31] and specifying, among others, acceptable levels of N-nitrosamines in the transition period. After this period (*i.e.*, since April 2021) sartans will not be allowed to contain detectable amounts of NDMA and NDEA, equivalent to less than 0.03 ppm (µg/g) [32]. It has also been noted that the manufacturing processes of other drugs which might also lead to the formation of N-nitrosamines need to be similarly investigated.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Streszczenie

Pod koniec czerwca 2018 roku w niektórych lekach z grupy antagonistów receptora AT_1 dla angiotensyny II (sartanów) stosowanych w nadciśnieniu tętniczym wykryto niewielkie ilości silnie rakotwórczego zanieczyszczenia N-nitrozodimetyloaminą (NDMA) z grupy N-nitrozoamin. Do lipca 2019 zidentyfikowano łącznie cztery N-nitrozoaminy stanowiące zanieczyszczenia sartanów – NDMA, N-nitrozodietyleloaminę, N-nitrozodiiizopropyleloaminę oraz kwas N-nitrozo-N-metylo-4-aminomasłowy, a także siedmiu wytwórców trzech skażonych substancji czynnych (walsartanu, losartanu, irbesartanu) pochodzących z Chin, Indii oraz Meksyku. Związki te przedostawały się do produktów leczniczych prawdopodobnie wskutek nieprzemyślanych modyfikacji syntezy. Liczbę osób, którym przepisano sam skażony walsartan, w skali światowej szacuje się na około 20 milionów.

W pracy omówiono miejsce sartanów w leczeniu w kontekście fizjologicznego znaczenia układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz rolę ugrupowania tetrazolowego w mechanizmie ich działania receptorowego. Scharakteryzowano syntezę ugrupowania tetrazolowego oraz jej modyfikacje jako możliwe przyczyny pojawienia się zanieczyszczeń nitrozoaminowych w sartanach. Pokrótkę przedstawiono także toksykologiczne właściwości nitrozoamin. Fakt, że związki te przedostawały się do leków przez co najmniej 5 lat niewykryte i bez wiedzy organów odpowiedzialnych za bezpieczeństwo leków, obnażył rażące niedostosowanie do rzeczywistości systemu mającego gwarantować bezpieczeństwo produktów leczniczych. Dlatego „afery walsartanowa” wymusiła zmiany niektórych regulacji dotyczących leków, zwłaszcza wymagania dotyczące procedur analitycznych.

Słowa kluczowe: sartany, zanieczyszczenia substancji czynnych leków, nitrozoaminy, chemizm pochodnych tetrazolu

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 564–571

References

1. Sörgel F, Kinzig M, Abdel-Tawab M, et al. The contamination of valsartan and other sartans, part 1: new findings. *J Pharm Biomed Anal.* 2019; 172: 395–405, doi: 10.1016/j.jpba.2019.05.022, indexed in Pubmed: 31122801.
2. Charoo NA, Ali AA, Buha SK, et al. Lesson learnt from recall of valsartan and other angiotensin II receptor blocker drugs containing NDMA and NDEA impurities. *AAPS PharmSciTech.* 2019; 20(5): 166, doi: 10.1208/s12249-019-1376-1, indexed in Pubmed: 30989447.
3. Farrukh MJ, Tariq MH, Malik O, et al. Valsartan recall: global regulatory overview and future challenges. *Ther Adv Drug Saf.* 2019; 10: 2042098618823458, doi: 10.1177/2042098618823458, indexed in Pubmed: 30728946.
4. Moll D. Valsartan. Schweigen – im Einklang mit den Rechtsvorschriften. (Teil I, II i III). *DAZ.online (Dtsch. Apoth. Ztg online)*, Stuttgart, 31.10.2018. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/10/30/schweigen-im-einklang-mit-den-rechtsvorschriften/chapter:1%20oraz%20j.w./chapter:2%20oraz%20j.w./chapter:3> (18.07.2019).
5. Shanley A. Sartan recalls beg the question: is compendial impurity testing enough? *Pharm Tech Eur.* 2018; 30(10): 38.
6. Bonner L. More trouble for valsartan with discovery of fourth carcinogen. <https://www.pharmacist.com/article/more-trouble-valsartan-discovery-fourth-carcinogen> (11.07.2019).
7. FDA.ca.2018.07.17: Princeton Pharmaceutical Inc Issues Voluntary Nationwide Recall of Valsartan and Valsartan HCTZ Tablets Due to Detection of a Trace Amount of Unexpected Impurity, N-Nitrosodimethylamine (NDMA) in The Products. Company announcement. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/princeton-pharmaceutical-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-valsartan-and-valsartan-hctz-tablets> (29.07.2019).
8. EMA.ar.2019.02.14: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), dokument EMA/217823/2019, 14 February 2019. Assessment report, Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sartans-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf (18.07.2019).
9. Chaszczewska-Markowska M, Sagan M, Bogunia-Kubik K. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) – physiology and molecular mechanisms of functioning. *Post Hig Med Dosw.* 2016; 70: 917–927, doi: 10.5604/17322693.1218180.
10. Gumułka SW. Neuroprzebiegi peptydowe i lipidowe. In: Maśliński S, Ryżewski J. *Patofizjologia: podręcznik dla studentów medycyny*, vol. 1. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 4th ed., Warszawa 2009: 215–242.
11. Dézsi CA. The different therapeutic choices with ARBs. Which one to give? When? Why? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016; 16(4): 255–266, doi: 10.1007/s40256-016-0165-4, indexed in Pubmed: 26940560.
12. Michel MC, Foster C, Brunner HR, et al. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev.* 2013; 65(2): 809–848, doi: 10.1124/pr.112.007278, indexed in Pubmed: 23487168.
13. Takezako T, Unal H, Karnik SS, et al. Current topics in angiotensin II type 1 receptor research: focus on inverse agonism, receptor dimerization and biased agonism. *Pharmacol Res.* 2017; 123: 40–50, doi: 10.1016/j.phrs.2017.06.013, indexed in Pubmed: 28648738.
14. Mavromoustakos T, Agelis G, Durdagj S. AT_1 antagonists: a patent review (2008–2012). *Expert Opin Ther Pat.* 2013; 23(11): 1483–1494, doi: 10.1517/13543776.2013.830104, indexed in Pubmed: 23968548.
15. Pandarus V, Desplandier-Giscard D, Gingras G, et al. Greening the valsartan synthesis: Scale-up of Key Suzuki–Miyaura Coupling over

- SiliaCat DPP-Pd. *Org Process Res Dev.* 2013; 17(12): 1492–1497, doi: 10.1021/op400118f.
16. Wang Gx, Sun Bp, Peng Ch. An improved synthesis of valsartan. *Org Process Res Dev.* 2011; 15(5): 986–988, doi: 10.1021/op200032b.
 17. Baumann M, Baxendale IR, Ley SV, et al. An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals. *Beilstein J Org Chem.* 2011; 7: 442–495, doi: 10.3762/bjoc.7.57, indexed in Pubmed: 21647262.
 18. Buschmann H, Holzgrabe U. NDMA in valsartan. Eine Spurensuche. *Dtsch Apoth Ztg [DAZ].* 2018; 158(29): 22–26.
 19. Lawson EC, Shook BC, Lanter JC. Tetrazole-based angiotensin II type 1 (AT1) antagonists for the treatment of heart failure and congestive hypertension. In: Dinges J, Lamberth C. ed. *Bioactive heterocyclic compound classes: pharmaceuticals.* First ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 2012: 153–167.
 20. Pat.CN104045602A[en] (2014): Improved method for preparing tetrazole for valsartan. Inventors: 朱晓仁, 陕年平, 张文灵, 王鹏 (Zhu Xiaoren, Shan Nianping, Zhang Wenling, Wang Peng). Application filed by 浙江华海药业股份有限公司 (Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd.). <https://patents.google.com/patent/CN104045602A/en> (30.06.2019).
 21. Pat.WO2012001484A2 (2012): An improved process for the preparation of valsartan. Inventors: Chinta R.R., Nangi G.B.S., Nayini M.R. et al. Application filed by Aurobindo Pharma Limited. <https://patents.google.com/patent/WO2012001484A2> (30.06.2019).
 22. Pat.CN104045602A[zh] (2014): 种缬沙坦成四氮唑的改进方法 („Ulepszona metoda wytworzenia układu tetrazolowego walsartanu”). Wynalazcy: 朱晓仁, 陕年平, 张文灵, 王鹏 (Zhu Xiaoren, Shan Nianping, Zhang Wenling, Wang Peng). Wniosek patentowy złożony przez 浙江华海药业股份有限公司 (Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 s. <https://patentimages.storage.googleapis.com/b3/9e/6a/36cc241161e4d3/CN104045602A.pdf> (w jęz. chińskim z rycinami) oraz <https://patents.google.com/patent/CN104045602A/zh> (30.06.2019).
 23. IARC 1978: International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: some N-nitroso compounds. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man* 1978; 17: 1–349. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono17.pdf> (8.07.2019).
 24. Hamon M. [Can nitrates lead to indirect toxicity?] [Article in French]. *Ann Pharm Fr.* 2007; 65(5): 347–355, doi: 10.1016/s0003-4509(07)92598-5.
 25. Rostkowska K, Zwierz K, Rózański A, et al. Formation and metabolism of N-nitrosamines. *Pol J Environ Stud.* 1998; 7(6): 321.
 26. Buschmann H, Holzgrabe U. Noch mehr Nitrosamine. NDMA, NDEA, NDIPA – wie kommen die Verunreinigungen in die Sartane? *Dtsch Apoth Ztg [DAZ].* 2019; 159(1–2): 50–54.
 27. Stahlmann R. Wie gefährlich ist NDMA in Valsartan? Eine bewertung aus Toxikologischer Sicht. *Dtsch Apoth Ztg [DAZ].* 2018; 158(30): 30.
 28. Hecht SS. Approaches to cancer prevention based on an understanding of N-nitrosamine carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1997; 216(2): 181–191, doi: 10.3181/00379727-216-44168, indexed in Pubmed: 9349687.
 29. Gushgari AJ, Halden RU. Critical review of major sources of human exposure to N-nitrosamines. *Chemosphere.* 2018; 210: 1124–1136, doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.07.098, indexed in Pubmed: 30208538.
 30. EDQM: Control of nitrosamine impurities in sartans: revision of five Ph. Eur. Monographs. News. 13 June 2019, Strasbourg, France. <https://www.edqm.eu/en/news/control-nitrosamine-impurities-sartans-revision-five-ph-eur-monographs> (01.08.2019).
 31. EDQM: Pharmedropa Useful information, July 2019. Comments concerning revised texts published in the 10th edition (10.0). Strasbourg, France. https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/PhEur/comments_concerning_revised_texts_published_in_the_10th_edition_10.0.pdf (01.08.2019).
 32. EDQM: Update on the EDQM review of CEP applications for sartans and next steps (June 2019). 18 June 2019, Strasbourg, France. <https://www.edqm.eu/en/news/update-edqm-review-cep-applications-sartans-and-next-steps-june-2019> (01.08.2019).

Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca

The purpose of electrocardiography in acute and chronic diseases with right ventricular involvement

Joanna Radochońska , Monika Lisicka , Piotr Bienias 

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Elektrokardiografia (EKG) odgrywa znaczącą rolę w różnicowaniu wielu chorób, w tym przebiegających z zajęciem prawego serca. Rozpoznanie patologii prawej komory (RV) bywa trudne ze względu na złożoną budowę oraz szerokie spektrum zaburzeń hemodynamicznych wynikających z jej dysfunkcji. Standardowy zapis EKG uzupełniony o rejestrację odprowadzeń prawokomorowych może być w tym przypadku cennym uzupełnieniem badań obrazowych, zwłaszcza gdy te nie są szybko dostępne.

W przebiegu ostrej zatorowości płucnej, nadciśnienia płucnego, zawału prawej komory czy arytmogenicznej kardiomiopatii prawokomorowej obserwuje się liczne nieprawidłowości elektrokardiograficzne pomocne w diagnostyce, a część z nich ma znaczenie prognostyczne. Niestety, mimo swojej prostoty i użyteczności EKG cechuje się niedostateczną czułością i swoistością, by mógł stanowić pojedyncze narzędzie diagnostyczne w wykrywaniu nieprawidłowości RV. Elektrokardiografia to powszechne, tanie, nieinwazyjne i łatwe do wykonania badanie uzupełniające, które może mieć istotne znaczenie w algorytmie diagnostycznym różnych chorób przebiegających z zajęciem RV.

Słowa kluczowe: elektrokardiografia, zatorowość płucna, nadciśnienie płucne, zawał prawej komory, arytmogeniczna kardiomiopatia prawej komory

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 572–582

Wstęp

Elektrokardiografia (EKG) od ponad 100 lat pozostaje niezastąpionym badaniem diagnostycznym u osób zgłaszających ból w klatce piersiowej, duszność, omdlenie czy kołatanie serca. Ale czy podczas analizy krzywej EKG pamięta się również o możliwości oceny prawej komory serca? Jak często wykonuje się zapis z odprowadzeń prawokomorowych? Ze względu na to, że choroby z zajęciem prawej komory (RV, *right ventricle*) występują nierzadko, lepsza znajomość określonych nieprawidłowości elektrokardiograficznych w ich przebiegu może uchronić lekarza przed pomyłką i ma kluczowe znaczenie dla poprawy rokowania pacjentów.

Warto podkreślić, że badanie EKG cechuje niedostateczna czułość i swoistość, by można było to badanie traktować jako pojedyncze narzędzie diagnostyczne w przypadku podejrzenia chorób prawego serca. W pracy omówiono najważniejsze choroby z zajęciem RV oraz towarzyszące im najczęstsze nieprawidłowości elektrokardiograficzne.

Ostra zatorowość płucna

Patofizjologia zmian w EKG w przebiegu ostrej zatorowości płucnej (APE, *acute pulmonary embolism*) jest złożona – oprócz nadmiernego przeciążenia ciśnieniowego, uszkodzenia oraz niedokrwienia miokardium podejrzewa się

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Piotr Bienias, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne – Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, ul. Lindleya 4, 02–005 Warszawa, tel. +48 22 502 11 44, faks +48 22 502 21 42, e-mail: pbienias@mp.pl

Tabela 1. Najczęstsze nieprawidłowości elektrokardiograficzne w przebiegu ostrej zatorowości płucnej (opracowano na podstawie [2])

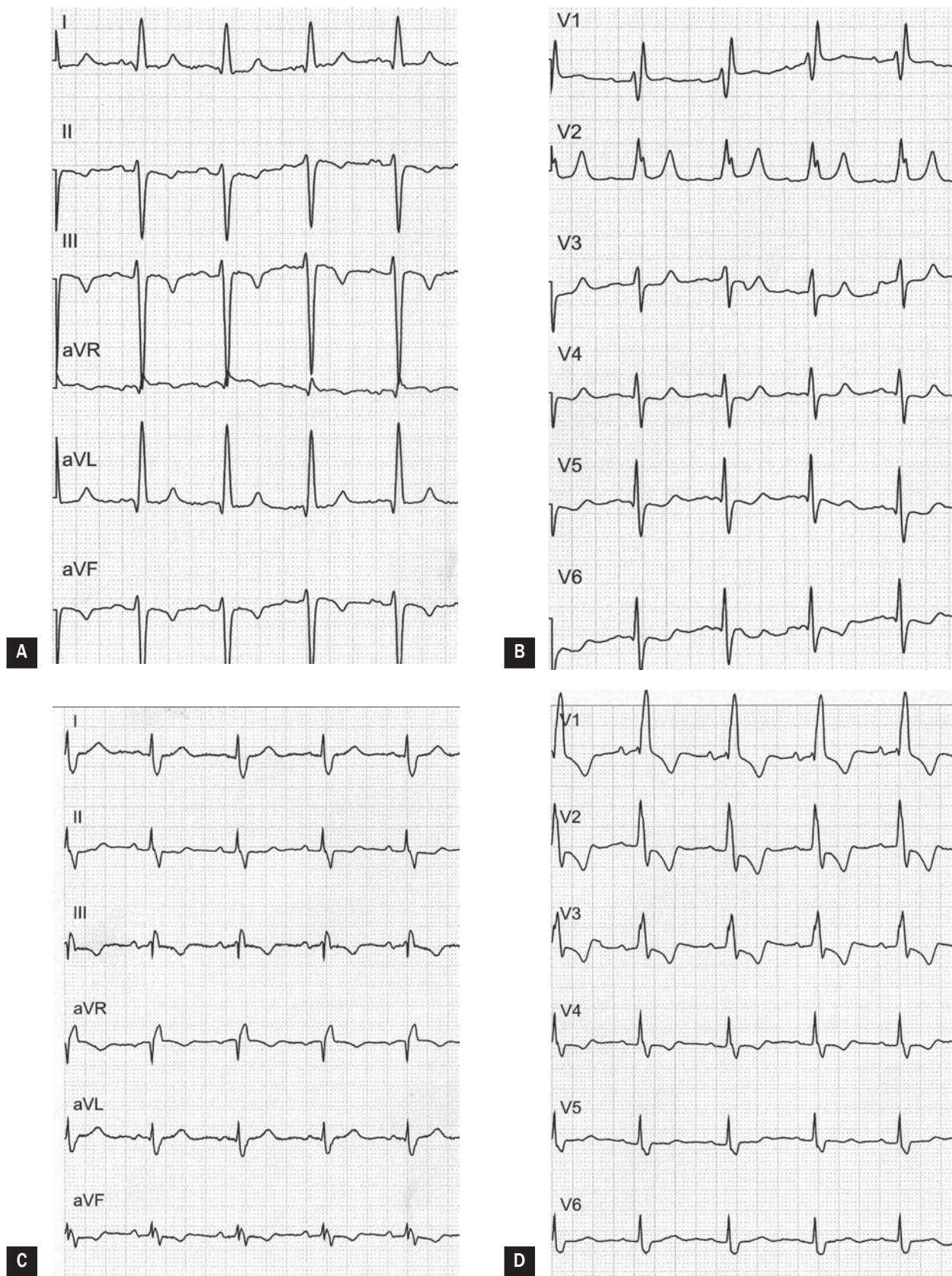
Zapis standardowy	Tachykardia > 100/min Arytmie przedsionkowe Odchylenie osi elektrycznej w prawo (dekstrogram) Cechy przeciążenia prawego przedsionka/P <i>pulmonale</i> Niepełny lub całkowity blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB) Zespół S1Q3T3 (objaw McGinna-White'a) – załamek S w odprowadzeniu I, załamek Q w odprowadzeniu III o amplitudzie > 0,15 mV, ujemny załamek T w odprowadzeniu III Zespół S1S2S3 – załamek S o amplitudzie > 0,15 mV w odprowadzeniach I–III Zespół QR w odprowadzeniu V1 – objaw Kuchera Zawężenia załamka S w odprowadzeniach V1–V2 Ujemne załamki T w odprowadzeniach V1–V4 (rzadziej V1–V6) Obniżenie odcinków ST w odprowadzeniach V4–V6 (rzadziej V1–V6), rzadziej w odprowadzeniach II, III, aVF Uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach III, aVR, V1 Skrcenie osi anatomicznej w prawo (dekstrogyria) Niski woltaż w odprowadzeniach kończynowych
Odprowadzenia prawokomorowe V3R–V6R	Ujemne załamki T w odprowadzeniach V3R–V6R

RBBB – right bundle branch block

także inne bardziej złożone mechanizmy, w tym nadmierną miejscową stymulację adrenergiczną [1]. Dotychczas opisano wiele nieprawidłowości w EKG spowodowanych APE, a badania dotyczące tego zagadnienia są kontynuowane w różnych ośrodkach na całym świecie, w tym również w Polsce. Jednymi z pierwszych badaczy, którzy opisali typowy dla ostrego serca płucnego w przebiegu APE objaw S1Q3T3, byli McGinn i White. Od tego czasu elektrokardiograficzne wykładniki zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*) znacznie lepiej poznano. Do najczęściej występujących nieprawidłowości w przebiegu APE zalicza się: tachykardię zatokową, obecność ujemnych załameków T w odprowadzeniach V1–V4, obniżenia lub uniesienia odcinków ST-T w określonych grupach odprowadzeń, zespół S1Q3T3, zespół S1S2S3, blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB, *right bundle branch block*) i inne objawy wymienione w tabeli 1 (przykład zapisu EKG pacjenta z APE przedstawiono na ryc. 1). Należy z całą stanowczością podkreślić, że obraz elektrokardiograficzny nie przesądza o rozpoznaniu choroby i może być zupełnie prawidłowy nawet w przebiegu istotnej radiologicznie PE. Odchylenia w zapisie EKG stwierdza się u 80–90% pacjentów z grup pośredniego i wysokiego ryzyka [2]. Co interesujące, w przebiegu APE najdłużej utrzymującymi się zmianami są ujemne załamki T, natomiast inne objawy ustępują zwykle w ciągu 2 tygodni od wdrożenia właściwego leczenia [3].

Znaczenie w ocenie przebiegu klinicznego

Dotychczas przeprowadzono wiele badań dotyczących diagnostyki elektrokardiograficznej PE. Jednym z nich jest opracowanie Kukli i wsp. [4], którzy zaobserwowali, że obniżenie odcinka ST w odprowadzeniach V4–V6 ($p = 0,02$), uniesienie odcinka ST w odprowadzeniu aVR ($p = 0,0007$) oraz uniesienie odcinka ST w odprowadzeniu V1 ($p = 0,0002$) występują istotnie częściej w przypadku APE wysokiego niż w przypadku APE niewysokiego ryzyka [4]. Ponadto badacze wykazali, że obecność uniesienia ST w odprowadzeniu aVR zwiększa istotnie liczbę powikłań w trakcie hospitalizacji (38,3% vs. 12,5%; $p < 0,001$) oraz śmiertelność ogólną w porównaniu z grupą osób, w której nie obserwowano tej nieprawidłowości (16,5% vs. 6,9%; $p = 0,009$) [5]. W innym badaniu przeprowadzonym przez tę samą grupę badaczy dowiedziono, że liczba odprowadzeń z ujemnymi załamekami T (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,46; $p = 0,001$), obecność RBBB (OR 2,87; $p = 0,02$) oraz uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach V1 (OR 3,99; $p = 0,00017$) i aVR (OR 2,49; $p = 0,011$) stanowią niezależny prognostyk wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w trakcie hospitalizacji. W badaniu tym udowodniono także, że suma amplitudy ujemnych załameków T, liczba odprowadzeń z ujemnymi załamekami T oraz uniesienie ST w odprowadzeniu V1 są niezależnymi predyktorami zgonu wewnątrzszpitalnego [6]. Najgorsze



Rycina 1A-D. Przykłady elektrokardiograficzne u pacjenta z ostrą zatorowością płucną (A, B) i przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym z przerostem prawej komory (C, D); zapisy z archiwum własnego dr. hab. n. med. Piotra Bieniasa (25 mm/s, 10 mm/mV)

rokowanie cechuje natomiast chorych, u których liczba odprowadzeń z ujemnymi załamkami T przekracza 5 [7].

Związek określonych cech elektrokardiograficznych z wystąpieniem niepomyślnego przebiegu klinicznego APE definiowanego jako progresja do wstrząsu, konieczność resuscytacji, intubacji, stosowania amin presyjnych, trombolizy lub trombektomii wykazano również w niedawno opublikowanej i obejmującej 39 badań metaanalizie Qaddoura i wsp. [8]. Łączna liczba ocenianych pacjentów z APE wyniosła 9198, a niezależny związek z wystąpieniem niepomyślnego przebiegu klinicznego udowodniono w odniesieniu do następujących zmian: tachykardii (OR 4,61; $p < 0,001$), migotania przedsionków przy przyjęciu (OR 1,78; $p < 0,001$), całkowitego RBBB (OR 2,47; $p < 0,001$), zespołu S1Q3T3 (OR 3,89; $p < 0,001$), obniżenia odcinka ST w odprowadzeniach V4–V6 (OR 2,71; $p < 0,001$), uniesienia odcinka ST w odprowadzeniu III (OR 3,06; $p < 0,001$), uniesienia odcinka ST w odprowadzeniu aVR (OR 3,29; $p < 0,001$), uniesienia odcinka ST w odprowadzeniu V1 (OR 5,14; $p < 0,001$), obecności ujemnych załamek T w odprowadzeniach V1–V4 oraz II, III, aVF (OR 2,45; $p < 0,001$) oraz zespołu qR w odprowadzeniu V1 (OR 4,65; $p < 0,001$). W metaanalizie tej wykazano również, że większość wymienionych wyżej cech jest istotnie związana ze zwiększoną śmiertelnością wewnątrzszpitalną w przebiegu APE [8].

Warto podkreślić znaczenie uniesienia odcinka ST w odprowadzeniu aVR u chorych z APE. Dynamiczne zmiany ST w tym odprowadzeniu przez wiele lat uznawano za niespecyficzne i bez istotnej wartości klinicznej do czasu, gdy wykazano, że mogą się wiązać ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej i/lub chorobą wielonaczyniową (w przypadku współistnienia istotnych obniżen w \geq innych 8 odprow.). W przypadku pacjentów z APE uniesienia ST w odprowadzeniu aVR wskazują na zwiększone ryzyko zgonu i/lub pogorszenie stanu ogólnego z rozwojem wstrząsu, co wykazali w 2013 roku Zhong-Qun i wsp. [9] (u opisanych pacjentów w zapisie EKG rejestrowano ponadto w obniżeniu odcinka ST w odprow. I oraz V4–V6).

Podczas oceny EKG u chorych z APE równie ważna co ocena zaburzeń repolaryzacji jest dokładna analiza morfologii zespołu QRS. Już w latach 60. XX wieku Weber i Phillips zauważyli obecność załamka Q w odprowadzeniu V1 u chorych na APE oraz jego związek z niekorzystnym przebiegiem klinicznym. W 2003 roku Kucher i wsp. ponownie wykazali zależność między występowaniem zespołu qR/QR w odprowadzeniu V1 a niepomyślnym rokowaniem w przebiegu APE (od tej pory nosi nazwę objawu Kuchera), a Casazza i wsp. [10] potwierdzili, że u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zgonu jedynie obecność zespołu qR/QR w odprowadzeniu V1 była związana ze śmiertelnością wewnątrzszpitalną (ale objaw obserwowano jedynie u 15,9% takich pacjentów).

Ocena prawdopodobieństwa zatorowości płucnej i przeciążenia prawej komory

Prawie dwie dekady temu Daniel i wsp. [11] zaproponowali wprowadzenie 21-punktowej skali EKG, na podstawie której można wnioskować o prawdopodobieństwie APE oraz stopniu nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*) w jej przebiegu. Elementy skali Daniela to: tachykardia zatokowa, RBBB, niepełny RBBB, ujemne załamki T w odprowadzeniach V1–V4, załamek S w odprowadzeniu I, załamek Q w odprowadzeniu III, ujemny załamek T w odprowadzeniu III, zespół S1Q3T3 (objaw McGinna-White'a). Maksymalna liczba punktów według skali Daniela wynosi 21, a wynik co najmniej 10 punktów sugeruje obecność PH powyżej 50 mm Hg w badaniu angiograficznym z czułością 23,5% oraz swoistością 97,7% [11]. W późniejszej analizie Toosi i wsp. [12] wykazali, że wynik 3 punkty lub wyższy wskazuje na dysfunkcję RV (czułość 76%, swoistość 82%), ryzyko powikłań podczas hospitalizacji (czułość 58%, swoistość 60%) oraz zwiększone ryzyko zgonu, zaś wynik poniżej 3 punktów wiąże się z dobrym rokowaniem krótkoterminowym. Wysoką negatywną wartość predykcyjną wyniku niższego od 3 punktów, która pozwala z ponad 90-procentowym prawdopodobieństwem przewidywać pomyślny przebieg kliniczny, potwierdzili również Kostrubiec i wsp. [13]. Mimo licznych przeprowadzonych dotychczas badań rola skali Daniela nadal nie została jednoznacznie ustalona i nie włączono tej skali do rutynowej praktyki klinicznej.

Kolejny nowy elektrokardiograficzny model umożliwiający przewidywanie obecności przeciążenia RV w przebiegu APEP zaproponowali w 2015 roku Hariharan i wsp. [14]. Badacze ci opracowali uproszczony w stosunku do skali Daniela 10-punktowy wskaźnik TwiST uwzględniający występowanie ujemnych załamek T (TWI, *T wave inversion*) w odprowadzeniach V1–V3 (5 pkt.), załamek S w odprowadzeniu I (2 pkt.) oraz tachykardii (3 pkt.). Wynik TwiST mniejszy lub równy 2 punktom wyklucza przeciążenie RV z 84-procentową czułością (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 77–90%), natomiast TwiST score większy lub równy 5 wskazuje na takie przeciążenie z 93-procentową czułością (95% CI: 88–97%) [14].

Fragmentacja zespołu QRS

Kolejną zauważoną w przebiegu APE nieprawidłowością zespołu QRS jest jego fragmentacja (fQRS, *fragmented QRS*). Przypuszcza się, że fQRS wynika z niedokrwienia lub obecności wcześniejszej blizny, co skutkuje zaburzeniami depolaryzacji komór serca. Pofragmentowany QRS po raz pierwszy zdefiniowali Das i wsp. [15] u osób z chorobą wieńcową jako obecność co najmniej 1 załamka R' lub zawężenia na załamku S albo R w obrazie różnych morfologii zespołu QRS przy czasie trwania krótszym niż 120 ms i niespełnianiu kryteriów dla bloku odnogi pęczka

Hisa [15]. Kryteria te wykorzystano w ocenie EKG u chorych z APE, ale nie są stosowane jako jedyne. W metaanalizie służącej ocenie wartości rokowniczej fQRS i obejmującej około 1,2 tys. pacjentów z APE międzynarodowy zespół badaczy wykazał wyraźną zależność między obecnością fQRS a występowaniem wstrząsu kardiogenego (OR 4,71; $p = 0,005$), zgonu wewnątrzszpitalnego (OR 2,92; $p < 0,001$), jak również zgonu w trakcie 2-letniej obserwacji (OR 4,42; $p < 0,001$) [16]. Wydaje się zatem, że fQRS jest potencjalnie użytecznym markerem prognostycznym w przypadku APE. Niestety, ze względu na występowanie w literaturze niejednorodnych kryteriów rozpoznania fQRS oraz znacznej zmienności w ocenie obecności tego parametru w EKG między ośrodkami eksperckimi konieczne są dalsze analizy.

Odstęp QT

W ostatnim okresie przedstawiono również frapujące wyniki dotyczące wydłużenia skorygowanego odstępu QT w przebiegu APE. W porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych stwierdzono, że u pacjentów z APE średni czas trwania odstępu QTc w odprowadzeniu V1 jest istotnie dłuższy ($454,6 \pm 44,3$ vs. $417,5 \pm 31,3$ ms; $p < 0,001$), a różnica między czasem trwania zespołu QTc w odprowadzeniu V1 oraz w odprowadzeniu V6 – większa ($34,8 \pm 30,5$ vs. $-12,5 \pm 16,6$ ms; $p < 0,001$). W tym koreańskim badaniu wykazano również, że wartość różnicy odstępu QTc (V1–V6) większa lub równa 20 ms pozwala zidentyfikować osoby z APE z 82,2-procentową czułością i 100-procentową swoistością [17]. Choć autorzy uznają zidentyfikowany przez siebie parametr za doskonałe narzędzie diagnostyczne, to wydaje się, że zanim zostanie on wykorzystywany powszechnie, musi zostać zwalidowany przez inne ośrodki oraz w różnych grupach rasowych.

Różnicowanie z ostrym zespołem wieńcowym

Nieprawidłowości rejestrowane w zapisie EKG w przebiegu APE mogą budzić wątpliwości diagnostyczne i nierzadko wymagają różnicowania z innymi stanami nagłymi. Najważniejszą praktyczną implikacją jest fakt, że APE może imitować klinicznie i elektrokardiograficznie zawał serca, zarówno z uniesieniem odcinka ST, jak i bez niego. Zależnie od opracowania nieprawidłowe zmiany w zakresie odcinka ST-T u pacjentów z APE wymagające różnicowania z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) są opisywane w 40–70% przypadków [3, 4, 18]. Fakt obniżenia odcinków ST czy występowania ujemnych załamków T w przebiegu APE wydaje się łatwy do wytłumaczenia. Obecność uniesień odcinków ST w odprowadzeniach V1–V3/V4 wynika najpewniej z niedokrwienia RV lub może być skutkiem zatoru paradoksalnego do tętnic wieńcowych przez drożny otwór owalny lub ubytek przegrody międzyprzedsionkowej [19]. Etiologia zmian elektrokardiograficznych imitujących ACS z uniesieniem odcinka ST ściany dolnej

pozostaje jednak niejasna [20]. Stale podejmowane są próby elektrokardiograficznego różnicowania APE i ACS. Między innymi Kosuge i wsp. [20] zauważyli, że współistnienie odwróconych załamków T w odprowadzeniach V1 i III występuje u jedynie 1% pacjentów z ACS, natomiast w przebiegu APE obraz taki stwierdza się w 88% przypadków ($p = 0,001$) [20].

Odprowadzania prawokomorowe

Wykonując standardowe badanie EKG u chorych podejrzewanych o APE, można również wykorzystać odprowadzenia prawokomorowe V3R–V6R w typowych lokalizacjach. Niestety, ze względu na bardzo ograniczone wyniki badań ostateczna wartość diagnostyczna rejestracji prawokomorowej u chorych z APE nie jest w pełni ustalona. Przydatność oceny odprowadzeń prawokomorowych oraz jej przewagę w stosunku do standardowego EKG wykazano natomiast w różnicowaniu wstępnym chorych podejrzewanych o APE, czego potwierdzeniem są wyniki uzyskane przez badaczy tureckich. Najczęściej stwierdzane nieprawidłowości w odprowadzeniach V3R–V6R u chorych z APE to ujemne załamki T (czułość 64%) oraz uniesienia odcinków ST (czułość 29%) [21]. Należy podkreślić, że ostateczna wartość praktyczna takiej rejestracji wymaga sprawdzenia w toku dalszych badań obejmujących duże grupy chorych. Na uwagę zasługuje również fakt, że w ocenie odprowadzeń V3R–V6R podlegają jedynie zaburzenia repolaryzacji, ponieważ woltaż, a tym samym potencjalne odchylenia w obrębie zespołów QRS są zbyt małe.

Miejsce badania EKG w standardach

Mimo niewątpliwiej roli badania EKG w procesie diagnostycznym u chorych na APE, w aktualnych standardach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) nie uwzględnia się wyniku oceny EKG w rutynowym schemacie diagnostycznym. Podobnie, w standardach tych nie jest podnoszona rola EKG w krótko- i długoterminowej stratyfikacji ryzyka u chorych z potwierdzoną PE.

Nadciśnienie płucne

Wartość diagnostyczna badania EKG w rozpoznawaniu przerostu RV oraz PH nie jest duża i powszechnie wiadomo, że musi być uzupełniona przez badanie echokardiograficzne, a w określonych sytuacjach również przez pomiar inwazyjny w trakcie cewnikowania prawego serca. Stwierdzenie powszechnie uznanych cech przerostu RV w zapisie EKG, przedstawione w tabeli 2 [22], musi skłaniać do diagnostyki w kierunku wszystkich postaci PH (przykład EKG pacjenta z APE przedstawiono na ryc. 1). Wydaje się, że wielkość przerostu RV jest w największym stopniu skorelowana z amplitudą załamka R w odprowadzeniu V1, tym samym im amplituda załamka R w odprowadzeniu V1 jest większa, tym

Tabela 2. Cechy przerostu prawej komory w elektrokardiogramie (źródło [22])

Kryteria rozpoznawcze
Załamek R w odprowadzeniu aVR ≥ 5 mm
Załamek R w odprowadzeniu V1 ≥ 7 mm
Załamek rSR' w odprowadzeniu V1 – R' > 10 mm (QRS < 120 ms)
Załamek S w odprowadzeniu V5 > 10 mm
Załamek S w odprowadzeniu V6 > 3 mm
Załamek R w odprowadzeniu V1 + S w odprowadzeniu V5 lub V6 $> 10,5$ mm
Kryteria pomocnicze
Prawogram $> + 110$ stopni
Załamek R w odprowadzeniu V1 $> S$ w odprowadzeniu V1
Załamek S w odprowadzeniu I oraz Q w odprowadzeniu III
Cechy przerostu prawego przedsionka
Kryteria w przypadku obecności bloku prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB)
Załamek R w odprowadzeniu V1 > 15 mm
Kryteria w przypadku obecności bloku lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB)
Brak jednoznacznych kryteriów

RBBB – right bundle branch block; LBBB – left bundle branch block

wyższe prawdopodobieństwo przerostu RV oraz PH [23]. W jednym z najnowszych badań Miura i wsp. [24] zaproponowali uproszczone i szybkie elektrokardiograficzne badanie przesiewowe w kierunku PH polegające na dokładnej ocenie załamka S w odprowadzeniu V5 oraz występowania ujemnych załameków T w odprowadzeniach przedsercowych. Udowodniono, że głębokość załamka S w odprowadzeniu V5 powyżej 0,42 mV ($p < 0,001$) oraz głębokość ujemnego załamka T w odprowadzeniu V4 powyżej 0,28 mV ($p = 0,018$) stanowią niezależne wskaźniki prognozujące podwyższone o conajmniej 25 mm Hg ciśnienie w tętnicy płucnej [24].

Znaczenie w ocenie przebiegu klinicznego

Wielotorowa analiza prowadzona przez różne zespoły wykazała, że badanie EKG ma również potencjalną wartość rokowniczą w tej grupie chorych. Przykładem takich opracowań jest analiza Sun i wsp. [25], którzy udokumentowali, że poszerzenie zespołu QRS wynoszące co najmniej 120 ms u pacjentów z idiopatycznym PH zwiększa 2,5-krotnie ryzyko zgonu ($p < 0,024$). Podobne wyniki uzyskali Rich i wsp. [26], którzy dodatkowo udowodnili, że w tej grupie chorych wydłużenie QTc dłuższe lub równe 480 ms wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością (współczynnik ryzyka [HR, hazard ratio] 3,09, 95% CI: 1,14–8,38; $p < 0,05$). Ponadto zaobserwowano, że wraz z wydłużeniem odstępu QTc

zwiększają się objętość końcoworozkurczowa ($p < 0,001$) i masa RV ($p < 0,05$), a jej frakcja wyrzutowa maleje ($p < 0,05$) [26]. Zwiększoną śmiertelność w przebiegu PH (zwłaszcza tętniczego) obserwowano również u osób z zespołem qR w odprowadzeniu V1, który występuje u 18–43% pacjentów w zależności od opracowania [27].

Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne

Szacuje się, że u 0,4–9,1% osób po przebytych epizodzie APE po kilku latach może się rozwinąć PH o etiologii zakrzepowo-zatorowej (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) [28]. Jest to jedyny rodzaj PH, który potencjalnie udaje się całkowicie wyleczyć, kluczowe wydaje się zatem jego wykrycie we wczesnym stadium. Klinicznie CTEPH stanowi wyzwanie diagnostyczne, głównie z powodu występowania poprawy po epizodzie APE, która skutkuje uspienieniem czujności chorego i lekarza prowadzącego (tzw. *honeymoon period* trwający zwykle 6–24 miesięcy). Pojawienie się objawów prawokomorowej niewydolności serca czy nasilającego się dyskomfortu w klatce piersiowej u chorych po przebytej w przeszłości APE powinno być impulsem do rozpoczęcia diagnostyki. Niestety wymienione wyżej objawy mogą się pojawić, gdy ponad 40% tętniczego łożyska płucnego ulegnie obturacji. Z tego względu trwają badania nad wykorzystaniem przesiewowych i nieinwazyjnych metod, które umożliwiłyby wczesne wykrycie tego groźnego następstwa PE. Uważa się, że elektrokardiograficzne cechy przeciążenia prawego przedsionka i RV mogą być obecne u prawie 90% chorych z CTEPH [29]. W swojej pionierskiej pracy z 2004 roku Lewczuk i wsp. [30] opisali najczęstsze nieprawidłowości oraz ich częstość w zapisie EKG w grupie chorych z CTEPH, tj. ujemne załamki T w odprowadzeniach V1–V5 (u 43%), II, III 5 aVF (u 32%), P *pulmonale* (u 30%) oraz odchylenie osi elektrycznej serca w prawo (u 30% chorych). Warto podkreślić, że wartość predykcyjna w przewidywaniu CTEPH powyższych parametrów okazała się wysoka – zarówno pozytywna ($> 80\%$), jak i negatywna ($< 50\%$) [30].

We wspomnianym wcześniej opracowaniu Miury i wsp. [24] dotyczącym roli EKG w prognozowaniu PH w wyodrębnionej grupie pacjentów z CTEPH najistotniejsze okazały się natomiast głębokość załamka S w odprowadzeniu V5 ($p = 0,027$) oraz głębokość ujemnego załamka T w odprowadzeniu V1 ($p < 0,001$) [24]. Niedawno Klok i wsp. [31] podjęli próbę wypracowania modelu diagnostycznego wykluczającego CTEPH u pacjentów po przebytej PE. Po uwzględnieniu następujących parametrów elektrokardiograficznych: zespół rSR'/RSr', stosunek załameków R/S powyżej 1 i amplituda R ponad 0,5 mV w odprowadzeniu V1 oraz osi elektrycznej serca ponad 90° wykazali, że brak wymienionych wyżej nieprawidłowości w połączeniu z prawidłowym stężeniem N-końcowego fragmentu peptydy natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) pozwala na bezpieczne wykluczenie choroby ($> 90\%$ wartość

predykcyjna). Przedstawiony model charakteryzował się również 94-procentową czułością i 65-procentową swoistością w rozpoznawaniu CTEPH, a występowanie prawogramu odgrywa w tym algorytmie kluczowe znaczenie [31].

Zawał prawej komory

Izolowany zawał prawej komory (RVI, *right ventricular infarction*) występuje rzadko, częściej RVI towarzyszy zawałowi ściany dolnej (20–50%) lub przedniej lewej komory (10–15%) [32, 33]. Charakterystyczna dla RVI, aczkolwiek rzadko obserwowana, jest triada objawów, tj. hipotensja, poszerzone żyły szyjne i brak cech zastoju w krążeniu małym. Typowo RVI rozpoznaje się w EKG, rejestrując odprowadzenia prawokomorowe V3R–V6R, a uniesienie odcinka ST w punkcie J większe lub równe 0,5 mm (u mężczyzn < 30 rż. o ≥ 1 mm) potwierdza rozpoznanie. W przypadku podejrzenia RVI wartość diagnostyczną ma wyłącznie uniesienie odcinka ST, a jego obniżenie lub występowanie ujemnych załamek T należy traktować jako obraz nieprawidłowy, jednak niespecyficzny. Tym samym ocena odprowadzeń V3R–V6R nie upoważnia również do prób rozpoznawania RVI bez uniesienia odcinka ST. Należy podkreślić, że uniesienie odcinka ST o co najmniej 1 mm w odprowadzeniu V4R jest najczulszym (100%) i najbardziej swoistym (87%) parametrem elektrokardiograficznym w diagnostyce RVI, ponadto stanowi niezależny predyktor powikłanego przebiegu klinicznego oraz śmiertelności wewnątrzszpitalnej [34].

W literaturze opisano również przypadki RVI imitującego niedokrwienie przedniej ściany lewej komory spowodowanego przez okluzję prawej tętnicy wieńcowej w jej proksymalnym odcinku. Wówczas uniesienie odcinka ST jest zazwyczaj większe w odprowadzeniu V1 niż w V2 i maleje w kolejnych odprowadzeniach (w porównaniu z zawałem spowodowanym okluzją gałęzi przedniej zstępującej). Na współistniejące rozpoznanie RVI w takich przypadkach wskazuje również brak pojawienia się patologicznego załamka Q w kontrolnych zapisach [35].

Zawał prawej komory a zawał ściany dolnej

U pacjentów z RVI w standardowym EKG najczęściej obserwowanymi nieprawidłowościami są zmiany niedokrwienne w obszarze ściany dolnej, co wynika z dużej częstości współwystępowania zawałów w tych obszarach. W polskich wytycznych dotyczących rozpoznania elektrokardiograficznych podkreśla się, że w przypadku typowych cech zawału ściany dolnej każdorazowo należy wykonać również zapis z odprowadzeń V3R–V6R w celu wykluczenia współistniejącego RVI lub niedokrwienia RV. Implikuje to określone postępowanie farmakologiczne (rozważenie płynoterapii dożylną, unikanie leków wazodylatacyjnych) oraz sugeruje przedłużone monitorowanie, ponieważ u chorych z RVI stwierdzono istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia różnych zaburzeń

rytmu serca. Całkowity blok przedsionkowo-komorowy, ciężka bradykardia zatokowa i migotanie komór to najczęściej występujące arytmie w tej grupie pacjentów [36].

Duża liczba opracowań naukowych dotyczących RVI lub ostrego niedokrwienia RV pochodzi sprzed ery powszechnego wykorzystywania troponin sercowych w diagnostyce oraz sprzed ery inwazyjnej rewaskularyzacji wieńcowej będącej zasadniczym elementem terapii ACS. Skutkuje to obecnie lepszą rozpoznawalnością zawału i lepszym przebiegiem klinicznym. Konsekwencjami są również inna dynamika i ewolucja objawów zawału serca, w tym RVI w zapisie EKG oraz niedająca się przełożyć na obecne czasy inna wartość rokownicza zmian obserwowanych w EKG.

Arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa

Arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa (ARVC, *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*) jest rzadką, uwarunkowaną genetycznie chorobą, w której prawidłowa tkanka mięśnia sercowego jest zastępowana tkanką włóknistą i tłuszczową. Choroba dotyczy głównie RV, ale może również obejmować lewą komorę. Częstość jej występowania wynosi 1:2000–1:5000 urodzeń i stanowi jedną z najczęstszych przyczyn nagłej śmierci sercowej u młodych osób oraz sportowców. Rozpoznanie ARVC nie jest łatwe. Ze względu na geometrię RV ocena jej morfologii i czynności w przekłatkowym badaniu echokardiograficznym jest ograniczona. Z kolei badanie rezonansu magnetycznego, które do niedawna stanowiło niepodważalne kryterium diagnostyczne, jest obarczone wysokim ryzykiem rozpoznania fałszywie dodatnich. W obecnie stosowanych kryteriach rozpoznania ARVC opracowanych przez odpowiedni zespół roboczy uwzględnia się współwystępowanie zmian strukturalnych, czynnościowych i histologicznych w sercu, nieprawidłowości w zapisie EKG oraz w monitorowaniu holterowskim, a także wywiad obciążeń rodzinnych [37]. Charakterystyczne zmiany w EKG odgrywają kluczową rolę w algorytmie diagnostycznym, choć w początkowym okresie choroby występują rzadko – tylko u około połowy pacjentów. W czasie trwającej dłużej obserwacji różne nieprawidłowości w EKG występują natomiast praktycznie u wszystkich chorych.

Zaburzenia repolaryzacji

Najczęściej opisywanymi są zaburzenia okresu repolaryzacji, natomiast znacznie rzadziej stwierdza się dużo bardziej swoiste dla tej choroby nieprawidłowości okresu depolaryzacji. Do typowych zaburzeń repolaryzacji należą ujemne załamki T w odprowadzeniach V1–V3, a ich obecność w przypadku braku RBBB uznaje się za typową cechę ARVC występującą u 59–83% chorych [38]. Dodatkowo, jak wykazano w badaniach Batchvarov i wsp. [39], szczególnej uwagi wymaga załamek T w odprowadzeniu V1, który jest bardziej ujemny

u pacjentów z ARVC niż u osób zdrowych ($0,21 \pm 0,12$ vs. $0,11 \pm 0,06$ mV; $p < 0,0001$). Badacze zwrócili uwagę, że dotychczas nie poddano szczegółowej analizie kształtu załamka T w grupie osób podejrzewanych o ARVC, a według ich opinii ocena ta mogłaby odgrywać istotną rolę we wstępnej diagnostyce kardiomiopatii [39].

Zaburzenia depolaryzacji i fala epsilon

Zaburzenia depolaryzacji w zapisie EKG występujące w ARVC to: obraz sugerujący niezupełny lub całkowity RBBB (nie jest to prawdziwy blok odnogi, ale skutek zaburzeń przewodzenia śródściennego), poszerzenie zespołu QRS w odprowadzeniach V1–V3 oraz III przekraczające 110 ms, poszerzenie załamka S w odprowadzeniach V1–V3 większe lub równe 55 ms oraz fala epsilon.

Fala epsilon to niskoamplitudowy załamek obserwowany w prawokomorowych odprowadzeniach przedsercowych, występujący typowo między końcem zespołu QRS a początkiem załamka T. Pierwszy raz opisali ją Fontaine i wsp. w 1977 roku [40] i jest uznawana za objaw charakterystyczny dla ARVC, jednak występuje w nie więcej niż 25% przypadków. Zauważenie fali epsilon w standardowym EKG nie jest łatwe, ponieważ w przebiegu ARVC w zespole QRS występują różnego rodzaju zawężenia, zwłaszcza w jego końcowej części oraz na ramieniu wstępującym załamka S (tzw. fragmentacje zespołu QRS). Wyrażany jest pogląd, że fragmentacje występujące na początku, na szczycie i przy końcu zespołu QRS należy traktować jako odmiany fali epsilon. Warto pamiętać, że w ciężkich postaciach ARVC można niekiedy zaobserwować nawet kilka fal epsilon.

W celu zwiększenia czułości detekcji fali epsilon zaleca się wykonywanie EKG przy przesuwie papieru 50 mm/s i podwójnej cesze (tj. 20 mm/mV). Można również zastosować tak zwane wyższe odprowadzenia, tj. przesunięcie elektrod V1/V2 do III lub II przestrzeni międzyżebrowej. Ponadto, wykorzystując specjalną modyfikację odprowadzeń zaproponowaną przez Fontaine'a, można zarejestrować obecność fali epsilon nawet u 50–75% pacjentów. Lokalizacja elektrod według Fontaine'a przedstawia się następująco: elektroda z lewej kończyny górnej (żółta) powinna być umieszczona na wysokości wyrostka mieczykowatego, elektroda z prawej kończyny górnej (czerwona) na wysokości rękojeści mostka, a elektroda z lewej kończyny dolnej (zielona) w lokalizacji elektrody przedsercowej V4 lub V5. Obecność fali epsilon nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka nagłego zgonu ani zaburzeń rytmu serca, ale wskazuje na dużą rozległość procesu chorobowego. Nie należy także zapominać, że można ją niekiedy zaobserwować w RVI, zapaleniu mięśnia sercowego oraz sarkoidozie serca [41].

W ostatnich latach zainteresowanie badaczy zajmujących się ARVC dotyczy również odprowadzenia aVR. W przypadku braku typowych i wymienionych w tabeli 3 [42] cech elektrokardiograficznych dla ARVC zmiany w tym

Tabela 3. Typowe nieprawidłowości elektrokardiograficzne w przebiegu arytmogenicznej kardiomiopatii prawokomorowej (źródło [42])

Zaburzenia repolaryzacji
Odwrocony załamek T w odprowadzeniach V1–V3 u pacjentów > 14. rż. bez RBBB
Odwrocony załamek T w odprowadzeniach V1–V2 u pacjentów > 14. rż. bez RBBB lub w odprowadzeniach V4–V6
Odwrocony załamek T w odprowadzeniach V1–V4 u pacjentów > 14. rż. w obecności RBBB
Zaburzenia depolaryzacji
Fala epsilon w odprowadzeniach V1–V3
Wydłużenie zespołów QRS w odprowadzeniach przedsercowych V1–V3 i III (> 110 ms)
Poszerzenie załamka S w odprowadzeniach V1–V3 ≥ 55 ms u pacjentów bez RBBB (pomiar dokonywany od szczytu załamka S do końca zespołu QRS, włączając załamek R' w odprowadzeniu V1, V2 lub V3)
Zaburzenia rytmu i przewodzenia
Obraz pełnego lub niepełnego RBBB
Nieutrwalony lub utrwalony częstoskurcz komorowy o morfologii LBBB z osią górną (ujemny lub nieokreślony zespół QRS w odprowadzeniach II, III, aVF i dodatni zespół QRS w odprowadzeniu aVL)
Nieutrwalony lub utrwalony częstoskurcz komorowy o konfiguracji jak z drogi odpływu prawej komory lub o morfologii LBBB z osią dolną (dodatni zespół QRS w odprow. II, III, aVF, ujemny w odprow. aVL)

RBBB (*right bundle branch block*) – blok prawej odnogi pęczka Hisa; LBBB (*left bundle branch block*) – blok lewej odnogi pęczka Hisa

odprowadzeniu mogą przybliżyć do właściwego rozpoznania. U pacjentów z tą kardiomiopatią w odprowadzeniu aVR często można obserwować: głębokie załamki Q ($\geq 0,3$ mV) spowodowane obecnością blizny elektroanatomicznej, małą amplitudę załamka R ($\leq 0,2$ mV) wynikającą z zaniku miokardium oraz ujemne załamki T [43]. Powyższe nieprawidłowości charakteryzuje wysoka czułość (97%), umiarkowana swoistość (81%) i, co ważne praktycznie, wysoka negatywna wartość predykcyjna sięgająca 99%. Pozytywna wartość predykcyjna powyższych parametrów jest natomiast niska (30%). Falę epsilon rzadko obserwuje się w odprowadzeniu aVR (w ok. 5% przypadków) [44]. Jest wówczas związana z częstszym rozwojem niewydolności serca ($p = 0,04$) oraz zwiększoną śmiertelnością ($p = 0,03$) [45].

Późne potencjały komorowe

Warto pamiętać, że metodą o wysokiej wartości w diagnostyce ARVC pozostaje elektrokardiografia uśrednionego sygnału – występowanie w tej grupie chorych późnych potencjałów o określonych cechach ma wysoką wartość rozpoznawczą, ale dostępność badania jest istotnie ograniczona [44].

Podsumowanie

Kompleksowa ocena prawej części serca stanowi pasjonujący i ważny problem, wymaga dużej skrupulatności i jest nie lada wyzwaniem dla lekarza. Istotną składową tej diagnostyki, obok wnikliwego wywiadu, badania przedmiotowego oraz badań obrazowych, pozostaje elektrokardiografia. Analiza standardowego EKG oraz zapisu z odprowadzeń prawokomorowych V3R–V6R może mieć kluczowe znaczenie w postawieniu trafnej diagnozy, jak również w ocenie rokowania. Należy pamiętać, że w przypadku chorób

z dominującym zajęciem RV badanie EKG cechuje się niedostateczną czułością i swoistością, by mogło stanowić pojedyncze narzędzie diagnostyczne. Toczące się stale badania, które służą poszerzeniu wiedzy na temat zmian w EKG w przebiegu chorób z zajęciem RV, dają nadzieję na lepsze wykorzystanie w przyszłości tej powszechnie dostępnej metody diagnostycznej.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Abstract

Electrocardiography is a basic diagnostic tool and one that plays a significant role in differentiating many diseases, including those involving the right heart. The diagnosis of right ventricular (RV) pathology is difficult due to the complex structure and the wide spectrum of haemodynamic disorders resulting from its dysfunction. The use of a standard electrocardiogram (ECG) with right-sided leads can be a valuable complement of imaging tests, especially when these are not quickly available. Numerous electrocardiographic abnormalities are observed in the course of acute pulmonary embolism, chronic pulmonary hypertension, right ventricular myocardial infarction, or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, and some of these also have prognostic significance. Unfortunately, despite its simplicity and utility, ECG is insufficiently sensitive and specific to be the single tool in the recognition of RV pathologies. ECG is a common, inexpensive, non-invasive and easily accomplished complementary test, which can be useful in diagnostic algorithm of right heart diseases.

Key words: electrocardiography, pulmonary embolism, pulmonary hypertension, right ventricle infarction, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 572–582

Piśmiennictwo

1. Schmitto JD, Doerge H, Post H, et al. Progressive right ventricular failure is not explained by myocardial ischemia in a pig model of right ventricular pressure overload. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 35(2): 229–234, doi: 10.1016/j.ejcts.2008.09.010, indexed in Pubmed: 19117766.
2. Bienias P, Rymarczyk Z. Badanie elektrokardiograficzne w zatorowości płucnej. In: Pruszczyk P, Ciużyński M, Kostrubiec M. ed. *Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.* Medical Tribune Polska, Warszawa 2012: 68–74.
3. Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM, et al. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis.* 1975; 17(4): 247–257, indexed in Pubmed: 123074.
4. Kukla P, Długopolski R, Krupa E, et al. How often pulmonary embolism mimics acute coronary syndrome? *Kardiologia Pol.* 2011; 69(3): 235–240, indexed in Pubmed: 21432791.
5. Kukla P, Długopolski R, Krupa E, et al. The prognostic value of ST-segment elevation in the lead aVR in patients with acute pulmonary embolism. *Kardiologia Pol.* 2011; 69(7): 649–654, indexed in Pubmed: 21769779.
6. Kukla P, Długopolski R, Krupa E, et al. Electrocardiography and prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Cardiol J.* 2011; 18(6): 648–653, indexed in Pubmed: 22113752.
7. Kukla P, McIntyre WF, Fijorek K, et al. T-wave inversion in patients with acute pulmonary embolism: prognostic value. *Heart Lung.* 2015; 44(1): 68–71, doi: 10.1016/j.hrtng.2014.10.003, indexed in Pubmed: 25453388.
8. Qaddoura A, Digby GC, Kabali C, et al. The value of electrocardiography in prognosticating clinical deterioration and mortality in acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2017; 40(10): 814–824, doi: 10.1002/clc.22742, indexed in Pubmed: 28628222.
9. Zhong-Qun Z, Chong-Quan W, Nikus KC, et al. A new electrocardiogram finding for massive pulmonary embolism: ST elevation in lead aVR with ST depression in leads I and V(4) to V(6). *Am J Emerg Med.* 2013; 31(2): 456.e5–456.e8, doi: 10.1016/j.ajem.2012.08.001, indexed in Pubmed: 23000330.
10. Casazza F, Pacchetti I, Rulli E, et al. Prognostic significance of electrocardiogram at presentation in patients with pulmonary embolism of different severity. *Thromb Res.* 2018; 163: 123–127, doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.025, indexed in Pubmed: 29407623.
11. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest.* 2001; 120(2): 474–481, doi: 10.1378/chest.120.2.474, indexed in Pubmed: 11502646.

12. Toosi MS, Merlino JD, Leeper KV. Electrocardiographic score and short-term outcomes of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2007; 100(7): 1172–1176, doi: 10.1016/j.amjcard.2007.06.015, indexed in Pubmed: 17884383.
13. Kostrubiec M, Hryniewicz A, Pedowska-Włoszek J, et al. Is it possible to use standard electrocardiography for risk assessment of patients with pulmonary embolism? *Kardiol Pol.* 2009; 67(7): 744–750, indexed in Pubmed: 19649996.
14. Hariharan P, Dudzinski DM, Okechukwu I, et al. Association between electrocardiographic findings, right heart strain, and short-term adverse clinical events in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Cardiol.* 2015; 38(4): 236–242, doi: 10.1002/clc.22383, indexed in Pubmed: 25847482.
15. Das MK, Khan B, Jacob S, et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2006; 113(21): 2495–2501, doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.105.595892, indexed in Pubmed: 16717150.
16. Qaddoura A, Digby GC, Kabali C, et al. Use of fragmented QRS in prognosticating clinical deterioration and mortality in pulmonary embolism: A meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018; 23(5): e12552, doi: 10.1111/anec.12552, indexed in Pubmed: 29676061.
17. Park SJ, Kwon CH, Bae BJ, et al. Diagnostic value of the corrected QT difference between leads V1 and V6 in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(43): e8430, doi: 10.1097/MD.00000000000008430, indexed in Pubmed: 29069044.
18. Jankowski K, Kostrubiec M, Ozdowska P, et al. Electrocardiographic differentiation between acute pulmonary embolism and non-ST elevation acute coronary syndromes at the bedside. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2010; 15(2): 145–150, doi: 10.1111/j.1542-474X.2010.00355.x, indexed in Pubmed: 20522055.
19. Omar HR, Mangar D, Camporesi EM. Acute pulmonary embolism masquerading as inferior myocardial infarction. *Am J Emerg Med.* 2015; 33(4): 580–581, doi: 10.1016/j.ajem.2014.11.036, indexed in Pubmed: 25727165.
20. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, et al. Electrocardiographic differentiation between acute pulmonary embolism and acute coronary syndromes on the basis of negative T waves. *Am J Cardiol.* 2007; 99(6): 817–821, doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.043, indexed in Pubmed: 17350373.
21. Kozaci N, Ay MO, Beydilli I, et al. Right-sided electrocardiogram usage in acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2016; 34(8): 1437–1441, doi: 10.1016/j.ajem.2016.04.025, indexed in Pubmed: 27133923.
22. Baranowski R, Wojciechowski D. ed. Zalecenia dotyczące stosowania rozpoznania elektrokardiograficznych. *Kardiol Pol.* 2010; 68(Suppl IV): 336–390.
23. Kopec G, Tyrka A, Miszalski-Jamka T, et al. Electrocardiogram for the Diagnosis of Right Ventricular Hypertrophy and Dilatation in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation Journal.* 2012; 76(7): 1744–1749, doi: 10.1253/circj.11-1517.
24. Miura M, Ikeda S, Yoshida T, et al. Deeper S Wave in Lead V5 and Broader Extent of T Wave Inversions in the Precordial Leads are Clinically Useful Electrocardiographic Parameters for Predicting Pulmonary Hypertension. *Int Heart J.* 2018; 59(1): 136–142, doi: 10.1536/ihj.16-647, indexed in Pubmed: 29279530.
25. Sun PY, Jiang X, Gombert-Maitland M, et al. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012; 141(2): 374–380, doi: 10.1378/chest.10-3331, indexed in Pubmed: 21778258.
26. Rich JD, Thenappan T, Freed B, et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013; 167(3): 669–676, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.071, indexed in Pubmed: 22459397.
27. Waligóra M, Kopeć G, Jonas K, et al. Mechanism and prognostic role of qR in V in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Electrocardiol.* 2017; 50(4): 476–483, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.02.007, indexed in Pubmed: 28256215.
28. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev.* 2015; 24(136): 246–252, doi: 10.1183/16000617.00001115, indexed in Pubmed: 26028636.
29. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009; 30(20): 2493–2537, doi: 10.1093/eurheartj/ehp297.
30. Lewczuk J, Ajlan A, Piszko P, et al. Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *J Electrocardiol.* 2004; 37(3): 219–225, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2004.04.003.
31. Klok FA, Surie S, Kempf T, et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2011; 128(1): 21–26, doi: 10.1016/j.thromres.2011.03.004, indexed in Pubmed: 21450333.
32. Goldstein JA. Pathophysiology and management of right heart ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(5): 841–853, indexed in Pubmed: 12225706.
33. Cabin HS, Clubb KS, Wackers FJ, et al. Right ventricular myocardial infarction with anterior wall left ventricular infarction: an autopsy study. *Am Heart J.* 1987; 113(1): 16–23, doi: 10.1016/0002-8703(87)90004-4, indexed in Pubmed: 3799430.
34. Nagam MR, Vinson DR, Levis JT. ECG Diagnosis: Right Ventricular Myocardial Infarction. *Perm J.* 2017; 21: 16–105, doi: 10.7812/TPP/16-105, indexed in Pubmed: 28080948.
35. Geft IL, Shah PK, Rodriguez L, et al. ST elevations in leads V1 to V5 may be caused by right coronary artery occlusion and acute right ventricular infarction. *Am J Cardiol.* 1984; 53(8): 991–996, doi: 10.1016/0002-9149(84)90623-4, indexed in Pubmed: 6702712.
36. Zehender M, Kasper W, Kauder E, et al. Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993; 328(14): 981–988, doi: 10.1056/NEJM199304083281401, indexed in Pubmed: 8450875.
37. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J.* 2010; 31(7): 806–814, doi: 10.1093/eurheartj/ehq025, indexed in Pubmed: 20172912.
38. Jain R, Dalal D, Daly A, et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation.* 2009; 120(6): 477–487, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838821, indexed in Pubmed: 19635971.
39. Batchvarov VN, Bastiaenen R, Postema PG, et al. Novel electrocardiographic criteria for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace.* 2016; 18(9): 1420–1426, doi: 10.1093/europace/euv379, indexed in Pubmed: 26622053.

40. Fontaine G, Guiraudon G, Frank R. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. In: Kulbertus HE, Frank R. ed. *Reentrant Arrhythmias*. University Park Press, Baltimore 1977: 334–350.
41. Biernacka EK, Platonov PG, Fronczak A. Should epsilon wave be considered as a major diagnostic criterion in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? *Kardiol Pol.* 2017; 75(3): 191–195, doi: 10.5603/KP.2017.0048, indexed in Pubmed: 28326523.
42. Mizia-Stec K, Wita K, Gruszczyńska K, et al. Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory we współczesnym obrazowaniu. Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Klinicznego Forum Obrazowania Serca i Naczyń. *Kardiol Pol.* 2014; 72(1): 71–82.
43. Peters S. Clinical importance of lead aVR in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2014; 176(2): 508–509, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.053, indexed in Pubmed: 25052729.
44. Peters S. Prognostic value of epsilon waves in lead aVR in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2015; 191: 77–78, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.261, indexed in Pubmed: 25965605.
45. Otsuka Y, Satomi K, Nakajima I, et al. Electrocardiographic analysis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: cardiovascular events and the epsilon wave. *Circulation.* 2013(128Suppl): A16060.
46. Walczak F, Włodarska EK, Borowiecka E, et al. Microvolt potentials in patients with arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle. *Kardiol Pol.* 1988; 31(11): 719–726, indexed in Pubmed: 3253465.

The purpose of electrocardiography in acute and chronic diseases with right ventricular involvement

Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca

Joanna Radochońska , Monika Lisicka , Piotr Bienias 

Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Radochońska J, Lisicka M, Bienias P. Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca. *Folia Cardiol.* 2019; 14(6): 572–582. DOI: 10.5603/FC.a2019.0089. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

Electrocardiography is a basic diagnostic tool and one that plays a significant role in differentiating many diseases, including those involving the right heart. The diagnosis of right ventricular (RV) pathology is difficult due to the complex structure and the wide spectrum of haemodynamic disorders resulting from its dysfunction. The use of a standard electrocardiogram (ECG) with right-sided leads can be a valuable complement of imaging tests, especially when these are not quickly available. Numerous electrocardiographic abnormalities are observed in the course of acute pulmonary embolism, chronic pulmonary hypertension, right ventricular myocardial infarction, or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, and some of these also have prognostic significance. Unfortunately, despite its simplicity and utility, ECG is insufficiently sensitive and specific to be the single tool in the recognition of RV pathologies. ECG is a common, inexpensive, non-invasive and easily accomplished complementary test, which can be useful in diagnostic algorithm of right heart diseases.

Key words: electrocardiography, pulmonary embolism, pulmonary hypertension, right ventricle infarction, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 583–592

Introduction

Electrocardiography (ECG) has been an irreplaceable diagnostic tool for over 100 years in patients reporting chest pain, shortness of breath, syncope or palpitations. However, when analysing an ECG, do you also remember the possibilities of assessing the right ventricle? How often do you analyse right-sided electrocardiogram? Since right ventricular (RV) diseases are not infrequent, better

knowledge of specific electrocardiographic abnormalities in the course of these conditions could help the physician to avoid confusion and improve a patient's prognosis. It should be emphasised that an ECG examination is characterised by insufficient sensitivity and specificity to be used as the single diagnostic tool in cases of suspected right heart diseases. We discuss below the most critical conditions involving RV, and the most common electrocardiographic abnormalities that accompany them.

Address for correspondence: Piotr Bienias MD, PhD, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne – Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa, Poland, phone +48 22 502 11 44, fax +48 22 502 21 42, e-mail: pbienias@mp.pl

Table 1. Common electrocardiographic abnormalities in course of acute pulmonary embolism (based on [2])

Standard ECG	Tachycardia > 100/min
	Atrial arrhythmias
	Right axis deviation (dextrogram)
	Features of right atrial overload/P <i>pulmonale</i>
	Incomplete or complete right bundle branch block (RBBB)
	S1Q3T3 pattern (McGinn-White sign) – S wave in lead I, Q wave in lead III with amplitude > 0.15 mV, negative T wave in lead III
	S1S2S3 pattern – S wave with amplitude > 0.15 mV in leads I–III
	QR sign in lead V1 – the Kucher sign
	Notched S wave in leads V1–V2
	Negative T wave in leads V1–V4 (less often V1–V6)
	ST segment depression in leads V4–V6 (less often V1–V6), less often in leads II, III, aVF
	ST segment elevation in leads III, aVR, V1
	Right axis deviation (dextrogyria)
	Low voltage in limb leads
Right ventricular leads V3R–V6R	Negative T wave in leads V3R–V6R

RBBB – right bundle branch block

Acute pulmonary embolism

The pathophysiology of ECG changes in the course of acute pulmonary embolism (APE) is complex. In addition to excessive pressure overload, damage and ischaemia of the myocardium, other more complex mechanisms are also suspected, including excessive local adrenergic stimulation [1]. So far, numerous ECG abnormalities caused by APE have been described, and studies are being continued in various centres around the world, including Poland. One of the first researchers to describe the S1Q3T3 pattern, typical of acute pulmonary heart in APE, was McGinn and White. Since then, electrocardiographic parameters of pulmonary embolism (PE) are better recognised/understood. The most common abnormalities in the course of APE include sinus tachycardia, the presence of negative T waves in leads V1–V4, depression or elevation of ST-T segment in certain lead groups, S1Q3T3 pattern, S1S2S3 pattern, right bundle branch block (RBBB), and other symptoms as set out in Table 1 (an example of an ECG of a patient with APE is shown in Figure 1). It is important to emphasise that electrocardiographic findings do not prejudice the diagnosis of the disease, and can in fact be completely correct even in the course of radiologically significant PE. ECG abnormalities are found in 80–90% of patients in intermediate and high-risk groups [2]. Interestingly, in the course of APE, the longest-lasting changes are negative T waves, while other symptoms usually disappear within two weeks of initiating proper treatment [3].

Significance in evaluation clinical course

Numerous studies have been conducted on the electrocardiographic diagnosis of PE. One of them is the study of Kukla et al. [4], who observed that ST segment depression in leads V4–V6 ($p = 0.02$), ST segment elevation in aVR lead ($p = 0.0007$), and ST segment elevation in lead V1 ($p = 0.0002$) occur significantly more often in high-risk APE than in low-risk APE [4]. Furthermore, researchers have shown that the presence of ST elevation in aVR lead significantly increases the number of complications during hospitalisation (38.3% vs. 12.5%; $p < 0.001$), and overall mortality, compared to people in whom this abnormality was not observed (16.5% vs. 6.9%; $p = 0.009$) [5]. Another study by the same group of researchers showed that the number of leads with negative T waves (odds ratio [OR] 1.46; $p = 0.001$), the presence of RBBB (OR 2.87; $p = 0.02$), and ST segment elevation in V1 (OR 3.99; $p = 0.00017$), and aVR leads (OR 2.49; $p = 0.011$) are an independent prognosis of cardiovascular complications during hospitalisation. This study also proved that the sum of the negative T-wave amplitudes, the number of leads with negative T waves, and the elevation of ST in lead V1, are independent predictors of in-hospital mortality [6]. On the other hand, the prognosis is the worst in patients with more than five leads with negative T waves [7].

The relationship between specific electrocardiographic features and the adverse clinical course of APE defined as progression to shock, the need for resuscitation, intubation, use of pressure amines, thrombolysis or thrombectomy, has also been shown in the recently published

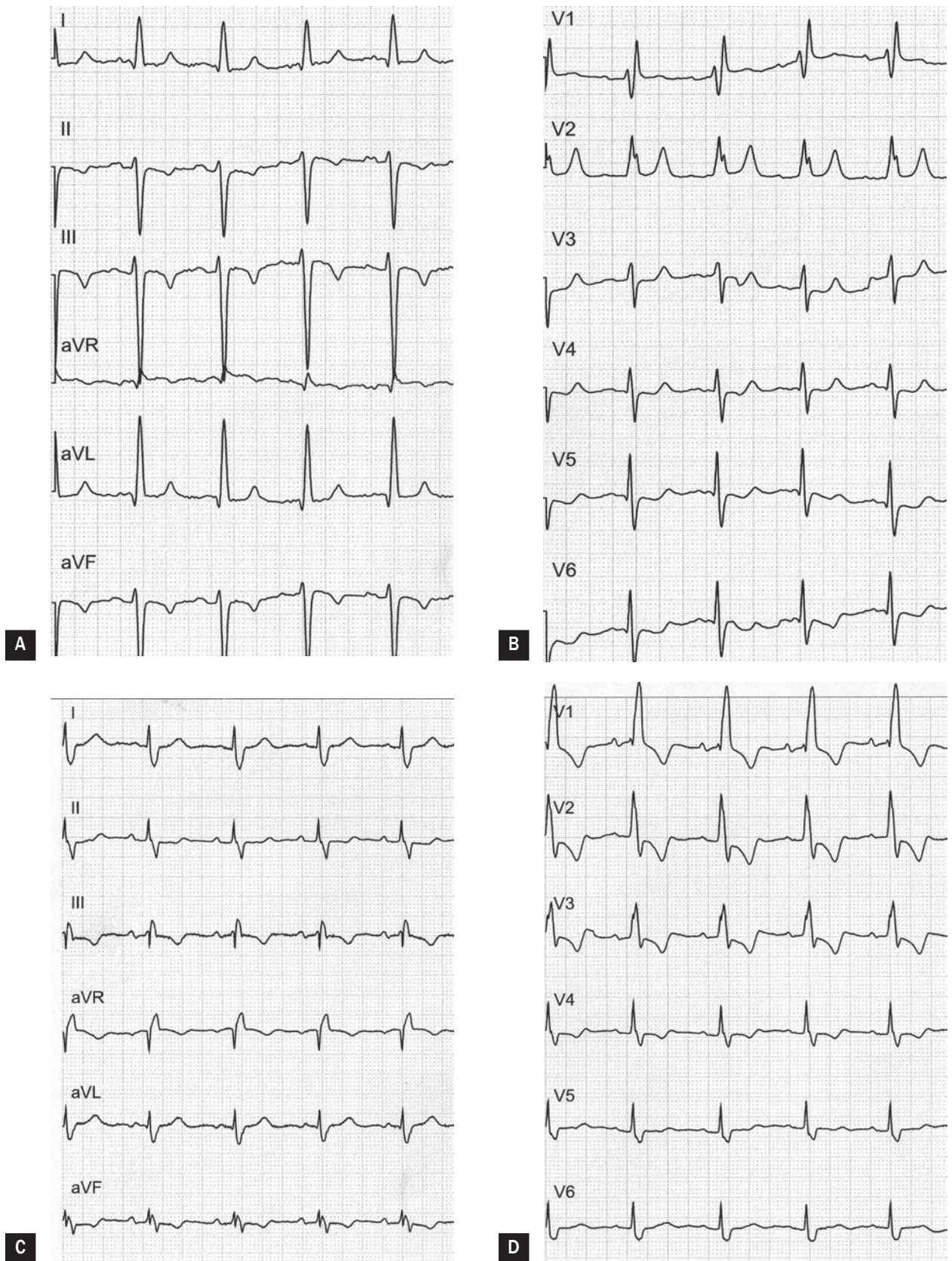


Figure 1A-D. Electrocardiographic examples of patient with acute pulmonary embolism (A, B) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension with right ventricular hypertrophy (C, D); records of Piotr Bienias MD, PhD (25 mm/s, 10 mm/mV)

meta-analysis of Qaddour et al. [8] covering 39 studies. The total number of evaluated patients with APE was 9,198, and an independent relationship between the occurrence of an adverse clinical course was proven with regard to the following changes: tachycardia (OR 4.61; $p < 0.001$), atrial fibrillation on admission (OR 1.78; $p < 0.001$), complete RBBB (OR 2.47; $p < 0.001$), S1Q3T3 pattern (OR 3.89; $p < 0.001$), ST segment depression in V4–V6 leads (OR 2.71; $p < 0.001$), ST segment elevation in lead III (OR 3.06; $p < 0.001$), ST segment elevation in aVR lead (OR 3.29; $p < 0.001$), ST segment elevation in lead V1 (OR 5.14; $p < 0.001$), presence of negative T waves in leads V1–V4 and II, III, aVF (OR 2.45; $p < 0.001$), and qR sign in lead V1 (OR 4.65; $p < 0.001$). This meta-analysis also showed that most of the characteristics mentioned above are significantly associated with increased in-hospital mortality in the course of APE [8].

The importance of ST segment elevation in aVR in patients with APE must be underlined. Dynamic ST changes in this lead were considered nonspecific and without significant clinical value for many years, until it was demonstrated that they could be associated with stenosis of the left main coronary artery and/or multivessel disease (in the case of the co-existence of significant ST segment depression in \geq other eight leads). In patients with APE, ST segment elevation in aVR indicates an increased risk of death and/or deterioration of the general condition with the development of shock, as demonstrated in 2013 by Zhong-Qun et al. [9] (in those patients ECG – ST segment depression in leads I, V4–V6 was registered).

When evaluating ECG in patients with APE, an accurate analysis of the morphology of the QRS complex is as important as analysis of repolarisation abnormalities. Already in the 1960s, Weber and Philips observed the presence of a Q wave in lead V1 in patients with APE and its relation with an adverse clinical course. In 2003, Kucher et al. again showed a relation between the occurrence of the qR/QR sign in lead V1 and an poor prognosis in the course of APE (since then this has been called the Kucher sign), and Casazza et al. [10] confirmed that the presence of the qR/QR syndrome in lead V1 is associated with in-hospital mortality in the group of patients with high risk of death (but the symptom was only observed in 15.9% of the patients).

Evaluating the probability of pulmonary embolism and right heart strain

Almost two decades ago, Daniel et al. [11] proposed a 21-point ECG scale, which could determine the probability of APE and the degree of pulmonary hypertension (PH) in its course. The Daniel ECG Scale includes sinus tachycardia, RBBB, incomplete RBBB, negative T waves in leads V1–V4, S waves in lead I, Q waves in lead III, negative T

waves in lead III, and S1Q3T3 pattern (McGinn-White sign). The maximum number of points according to the Daniel scale is 21; the presence of at least 10 of these suggests PH over 50 mm Hg in an angiographic examination with a sensitivity of 23.5% and a specificity of 97.7% [11]. In a later analysis, Toosi et al. [12] showed that a score of 3 or more points indicates RV dysfunction (sensitivity 76%, specificity 82%), the risk of complications during hospitalisation (sensitivity 58%, specificity 60%), and an increased risk of death, while a score of below 3 points is associated with good short-term prognosis. The high negative predictive value of a result lower than 3 points, which allows to predict a positive clinical course with over 90% probability, was also confirmed by Kostrubiec et al. [13]. Despite the numerous studies conducted, the role of the Daniel ECG Scale has still not been clearly determined, and it is not included in routine clinical practice.

Another new electrocardiographic model enabling the prediction of the presence of RV overload in the course of APE was proposed in 2015 by Hariharan et al. [14]. Compared to the Daniel ECG Scale, the researchers presented a simplified 10-point TwiST index taking into account the occurrence of negative T waves in leads V1–V3 (5 points), S waves in lead I (2 points), and tachycardia (3 points). A TwiST score of 2 points or below excludes RV overload with 84% sensitivity [95% confidence interval (CI): 77–90%], while a TwiST score greater than or equal to 5 indicates RV overload with 93% sensitivity (95% CI: 88–97%) [14].

Fragmented QRS complex

Another QRS abnormality observed in the course of APE is QRS fragmentation (fQRS, fragmented QRS). It is suspected that fQRS is caused by ischaemia or the presence of a previous scar, which results in abnormal ventricular depolarisation. Fragmented QRS was first defined by Das et al. [15] in patients with coronary artery disease as the presence of at least one R' wave or notching of the S wave or R wave within narrow QRS complex (< 120 ms) of different morphologies not meeting the criteria for bundle branch block [15]. These criteria are used in ECG analysis of patients with APE, but they are not the only one. In a meta-analysis evaluating fQRS's prognostic value and including about 1,200 APE patients, an international team of researchers has demonstrated a clear relation between the presence of fQRS and the occurrence of cardiogenic shock (OR 4.71; $p = 0.005$), in-hospital death (OR 2.92; $p < 0.001$), as well as death during a two-year follow-up period (OR 4.42; $p < 0.001$) [16]. Therefore, fQRS seems to be a potentially useful prognostic marker for APE. Unfortunately, due to heterogeneous criteria of fQRS in the literature, and significant variability in the assessment of the presence of this parameter in ECG among expert centres, further analyses are still needed.

QT interval

Recently, exciting results of corrected QT interval in the course of APE have also been presented. In comparison to a healthy control group, it has been shown that in patients with APE, the average duration of the QTc interval in lead V1 was significantly longer (454.6 ± 44.3 vs. 417.5 ± 31.3 ms; $p < 0.001$), and the difference between QTc duration in lead V1 and lead V6 – greater (34.8 ± 30.5 vs. -12.5 ± 16.6 ms; $p < 0.001$). This Korean study also showed that QTc difference (V1–V6) greater than or equal to 20 ms makes it possible to identify individuals with APE with 82.2% sensitivity and 100% specificity [17]. Although the authors considered the parameter they identified to be an excellent diagnostic tool, it seems that before it is widely used, it must be validated by other centres and in different racial groups.

Differentiation from acute coronary syndrome

Abnormalities presented in ECG in the course of APE may raise diagnostic doubts and often require differentiation from other emergency conditions. The most important practical implication is that APE can clinically and electrocardiographically imitate myocardial infarction, both with and without ST segment elevation. Depending on the study, abnormal changes in the ST-T segment in APE patients, requiring differentiation from acute coronary syndrome (ACS), are reported in 40–70% of cases [3, 4, 18]. ST segment depression or the occurrence of negative T waves in the course of APE seems easy to explain. The presence of the ST segment elevations in leads V1–V3/V4 is probably caused by RV ischaemia, or may be the result of paradoxical embolism to the coronary arteries through a patent foramen ovale or atrial septal defect [19]. The aetiology of electrocardiographic changes imitating ACS with ST segment elevation in the inferior leads remains unclear [20]. Electrocardiographic differentiation of APE from ACS is still an important research goal. Among others, Kosuge et al. [20] noted that the coexistence of inverted T waves in leads V1 and III occurs in only 1% of patients with ACS, while in the course of APE it is found in 88% of cases ($p = 0.001$) [20].

Right-sided leads

Beyond standard ECG in patients suspected of APE, you can also use right-sided V3R–V6R leads in typical locations. Unfortunately, due to very limited test results, the final diagnostic value of right-sided ECG in patients with APE has not been fully established. However, the usefulness of right-sided ECG and its advantage over a standard ECG exam has been demonstrated in the initial differentiation of patients suspected of APE, which is confirmed by the results obtained by Turkish researchers. The most frequently reported abnormalities in V3R–V6R

leads in patients with APE are negative T waves (64% sensitivity) and ST segment elevation (29% sensitivity) [21]. It should be emphasised that the final practical value of this registration requires verification in the course of further studies involving large groups of patients. It is also worth noting that only repolarisation disorders are subject to the analysis of V3R–V6R leads, because the voltages, and thus the potential deviations within the QRS complex, are too small.

The role of ECG in standards

Despite the undoubted utility of ECG in the diagnostic process of patients with APE, the current standards of the European Society of Cardiology (ESC) do not include standard ECG in the routine diagnostic scheme. Similarly, these standards do not indicate the role of ECG in short- and long-term risk stratification in patients with confirmed PE.

Pulmonary hypertension

The diagnostic value of ECG in the diagnosis of RV and PH hypertrophy is not significant, and it is widely known that it must be supplemented by echocardiography and, in certain situations, also by invasive measurement during right heart catheterisation. The commonly recognised features of RV hypertrophy in ECG examinations, presented in Table 2 [22], must lead to diagnostics in the direction of all forms of PH (an example of an ECG of a patient with APE is presented in Figure 1).

It seems that the size of RV hypertrophy is most closely correlated with the amplitude of R wave in lead V1; thus the higher the amplitude of R wave in lead V1, the higher the probability of RV and PH [23]. In one of the latest studies, Miura et al. [24] has proposed quick and simplified electrocardiographic screening for PH consisting of an accurate analysis of the S wave in lead V5 and the occurrence of negative T waves in the precordial leads. It has been proved that the depth of the S wave in V5 lead above 0.42 mV ($p < 0.001$), and the depth of the negative T wave in lead V4 above 0.28 mV ($p = 0.018$), are independent prognostic indicators of increased pulmonary arterial pressure by at least 25 mm Hg [24].

Importance in evaluating the clinical course

Multi-path analysis conducted by various teams has shown that ECG also has potential prognostic value in this group of patients. An example of such studies is the analysis of Sun et al. [25] who documented that widening the QRS complex of at least 120 ms in patients with idiopathic PH increases the risk of death 2.5-fold ($p < 0.024$). Similar results were obtained by Rich et al. [26], who also proved that in this group of patients QTc prolongation longer than or equal to 480 ms is associated with increased mortality

Table 2. Criteria of right ventricular hypertrophy in electrocardiogram (based on [22])

Diagnostic criteria
R wave in lead aVR ≥ 5 mm
R wave in lead V1 ≥ 7 mm
RSR wave in lead V1 – R' > 10 mm (QRS < 120 ms)
S wave in lead V5 > 10 mm
S wave in lead V6 > 3 mm
R wave in lead V1 + S wave in lead V5 or V6 > 10.5 mm
Other criteria
Dextrogram $> + 110$ degrees
R wave in lead V1 $>$ S wave in lead V1
S wave in lead I and Q in lead III
Criteria of right atrial hypertrophy
Criterion for presence of right bundle branch block (RBBB)
R wave in lead V1 > 15 mm
Criterion for presence of left bundle branch block (LBBB)
No explicit criterion

[hazard ratio (HR) 3.09, 95% CI: 1, 14–8.38; $p < 0.05$]. Also, it was observed that end-diastolic volume ($p < 0.001$) and RV mass ($p < 0.05$) both increase, and ejection fraction decreases ($p < 0.05$) along with the prolongation of the QTc interval [26]. Increased mortality in PH (especially arterial) has also been observed in people with V1 lead qR syndrome, which occurs in 18–43% of patients according to a specific study [27].

Thromboembolic pulmonary hypertension

It is estimated that 0.4–9.1% of people after an APE episode may develop chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) after several years [28]. This is the only type of PH that can potentially be completely cured, so it is vital to detect it early. Clinically, CTEPH is a diagnostic challenge, mainly due to the improvement after the APE episode, which may dull the patient's and the attending physician's vigilance (the so-called 'honeymoon period' usually lasting 6–24 months). The occurrence of right-sided heart failure symptoms or intensifying chest discomfort in patients with previous APE should be a spur to initiate diagnosis. Unfortunately, the symptoms mentioned above may occur when more than 40% of the arterial pulmonary placenta is obstructed. For this reason, research on the use of screening and non-invasive methods that would allow for early detection of this dangerous consequence of the EP is still ongoing. It is believed that the electrocardiographic features of right atrial and right ventricle overload may be present in almost 90% of patients with CTEPH [29]. In their pioneering work from 2004, Lewczuk et al. [30] described

the most common abnormalities and their frequency in ECG registration in the CTEPH group, *i.e.* negative T waves in leads V1–V5 (in 43%), II, III and aVF (in 32%), P *pulmonale* (in 30%), and deviation of the electrical axis of the heart to the right (in 30% of patients). It should be stressed that the predictive value of the parameters enumerated above proved to be high in the case of CTEPH – both positive ($> 80\%$) and negative ($< 50\%$) [30].

In the above mentioned study by Miura et al. [24], of the role of ECG in predicting PH in a separate group of patients with CTEPH, the most important were the S-wave depth in lead V5 ($p = 0.027$) and the depth of the negative T-wave in lead V1 ($p < 0.001$) [24]. Recently, Klok et al. [31] attempted to develop a diagnostic model excluding CTEPH in patients after PE. After taking into account the following electrocardiographic parameters: the rSR'/RSr' syndrome, R/S wave ratio above 1 and R amplitude over 0.5 mV in lead V1 and electrical axis of the heart over 90° , they showed that the absence of the abnormalities mentioned above, combined with the correct concentration of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), allows to exclude the disease ($> 90\%$ predictive value). The presented model was also characterised by 94% sensitivity and 65% specificity in the diagnosis of CTEPH, and the presence of dextrogram plays a pivotal role in this algorithm [31].

Right ventricular infarction

Isolated right ventricular infarction (RVI) is rare. Most often, RVI accompanies an inferior wall (20–50%) or anterior wall of left ventricle infarction (10–15%) [32, 33]. A rarely-observed characteristic of RVI is a triad of symptoms, *i.e.* hypotension, jugular vein distention and clear lungs. Typically, an RVI diagnosis is confirmed by right-sided ECG V3R–V6R, and ST segment elevation at the J point greater than or equal to 0.5 mm (or in men < 30 years of age ≥ 1 mm). If RVI is suspected, only the ST segment elevation has diagnostic value, and its depression, or the occurrence of negative T waves, should be treated as an abnormal but nonspecific image. Thus, V3R–V6R lead assessment also does not allow to recognize RVI without ST segment elevation. It should be emphasised that the elevation of the ST segment by at least 1 mm in the V4R lead is the most sensitive (100%) and most specific (87%) electrocardiographic parameter in the diagnosis of RVI. Moreover, this is an independent predictor of complicated clinical course and in-hospital mortality [34].

RVI cases imitating anterior ischaemia of the left ventricle caused by occlusion of the right coronary artery in its proximal segment have also been described in the literature. In such cases, ST segment elevation is usually greater in lead V1 than in lead V2, and it decreases in subsequent leads (compared to myocardial infarction due to anterior descending branch occlusion). Concomitant diagnosis of

RVI in such cases is also indicated by the absence of pathological Q-wave in control ECG registration [35].

Right ventricular infarction and inferior wall infarction

In patients with RVI on a standard ECG, the most commonly observed abnormalities are ischaemic lesions in the lower wall area, which is caused by the high incidence of infarctions in these areas. The Polish guidelines on electrocardiographic diagnoses emphasise that in the case of typical features of the inferior myocardial infarction, a V3R–V6R lead reading should also be performed each time to exclude concomitant RVI or RV ischaemia. This implies specific pharmacological management (*i.e.* consideration of intravenous fluid therapy, avoidance of vasodilatation drugs) and also implies the need for prolonged monitoring, because patients with RVI display a significantly increased risk of developing various cardiac arrhythmias. Atrioventricular block, severe sinus bradycardia, and ventricular fibrillation are the most common arrhythmias in this patient group [36].

A large number of scientific studies on RVI or acute RV ischaemia come from the era before the age of the widespread use of cardiac troponins in diagnostics and before the era of invasive coronary revascularisation, which is an essential element of ACS therapy, and which results in better diagnosis of heart attacks and better clinical course. The consequences also include different dynamics and the evolution of myocardial infarction symptoms, including RVI in ECG registration, and another prognostic value of ECG changes that cannot be translated into current times.

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is a rare, genetically determined disease in which healthy myocardial tissue is replaced by fibrous and adipose tissue. The disease mainly affects RV, but it can also involve the left ventricle. Its incidence is 1:2,000–1:5,000 births and it is one of the most common causes of sudden cardiac death in young people and athletes. Diagnosing ARVC is not easy. Due to RV geometry, the assessment of its morphology and function in transthoracic echocardiography is limited. In turn, magnetic resonance imaging, which until recently was an indisputable diagnostic criterion, has a high risk of false-positive diagnoses. The currently used criteria for the diagnosis of ARVC developed by the appropriate working team take into account the co-occurrence of structural, functional, and histological changes in the heart, abnormalities in ECG recordings, and Holter monitoring, as well as family medical history [37]. Characteristic ECG changes play a key role in the diagnostic algorithm, although they are rare at the beginning of the disease – they occur only

in about half of the patients. However, during more extended follow-up periods, various ECG abnormalities occur in virtually all patients.

Repolarisation abnormalities

The most commonly reported abnormalities are repolarisation disorders, while depolarisation abnormalities that are more specific to this disease are reported very rarely. Typical repolarisation disorders include negative T waves in leads V1–V3, and their presence in the absence of RBBB is considered a typical ARVC sign found in 59–83% of patients [38]. In addition, as shown in the study by Batchvarov et al. [39], special attention should be paid to the T wave in lead V1, which is more negative in patients with ARVC than in healthy people (0.21 ± 0.12 vs. 0.11 ± 0.06 mV; $p < 0.0001$). The researchers pointed out that so far, no detailed analysis of the T wave shape had been performed in the group of people suspected of having ARVC, and that, in their opinion, this assessment could play an important role in the initial diagnosis of cardiomyopathy [39].

Depolarisation abnormalities and epsilon waves

ECG depolarisation abnormalities found in ARVC include an image suggesting incomplete or complete R (not a real branch block, but an effect of intramural conduction disturbances), wide QRS complex in leads V1–V3 and III exceeding 110 ms, the widening of the S wave in leads V1–V3 greater than or equal to 55 ms, and an epsilon wave.

An epsilon wave is a low amplitude wave observed in right ventricular precordial leads, typically occurring between the end of the QRS complex and the beginning of the T wave. It was first described by Fontaine et al. in 1977 [40], and is considered as a characteristic symptom of ARVC, although it occurs in no more than 25% of cases. Noticing the epsilon wave in a standard ECG is not easy, because in the course of ARVC the QRS complex has various types of narrowing, especially in its end part and on the ascending arm of the S wave (so-called fragmentation of the QRS complex). It is said that the fragmentations occurring at the beginning, top, and end of the QRS complex should be considered as variants of the epsilon wave. It should be noted that sometimes even a few epsilon waves can be observed in severe cases of ARVC.

To increase the sensitivity of epsilon wave detection, it is recommended to perform ECG with a paper speed of 50 mm/s and double feature (*i.e.* 20 mm/mV). You can also use the so-called higher leads, *i.e.* the displacement of the V1/V2 electrodes to the III or II intercostal space. Also, by using the special lead modification proposed by Fontaine, the presence of the epsilon wave can be recorded in up to 75% of patients. The location of the electrodes according to Fontaine should be as follows: the electrode from the

left upper limb (yellow) should be placed at the height of the xiphoid process, the electrode from the right upper limb (red) at the level of the manubrium, and the electrode from the left lower limb (green) at the location of the precordial electrode V4 or V5.

The presence of the epsilon wave is not an independent risk factor for sudden death or arrhythmias, but it indicates a large extent of the disease process. It should also be noted that it can sometimes be observed in RVI, myocarditis, and sarcoidosis [41].

In recent years, ARVC researchers have also been interested in aVR lead. In the absence of typical [42] electrocardiographic features of ARVC as set out in Table 3, changes in this lead may facilitate a proper diagnosis. In the case of patients with cardiomyopathy in aVR lead, the following changes can often be observed: deep Q waves (≥ 0.3 mV) due to the presence of an electroanatomic scar, low R wave amplitude (≤ 0.2 mV) resulting from myocardial atrophy, and negative T waves (43). The above abnormalities are characterised by high sensitivity (97%), moderate specificity (81%), and, more importantly, high negative predictive value reaching 99%. The positive predictive value of the above parameters is low (30%). An epsilon wave is rarely observed in aVR lead (in approximately 5% of cases) [44]. It is often associated with heart failure ($p = 0.04$) and increased mortality ($p = 0.03$) [45].

Ventricular late potentials

It should be remembered that signal-averaged electrocardiography is still a high-value method in the diagnosis of ARVC – the presence of late potentials with specific characteristics in this group of patients has a high diagnostic value, but the availability of the examination is significantly limited [44].

Conclusion

A comprehensive assessment of the right ventricle of the heart is an exacting challenge which requires great meticulousness on the part of physicians. Electrocardiography remains a critical component of this diagnosis, in addition to in-depth medical history, physical examination, and imaging. An analysis of standard ECG along with right-sided

Table 3. Typical electrocardiographic abnormalities in course of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (based on [42])

Repolarisation abnormalities
Inverted T wave in leads V1–V3 in patients > 14 years of age without RBBB
Inverted T wave in leads V1–V2 in patients > 14 years of age without RBBB or in leads V4–V6
Inverted T wave in leads V1–V4 in patients > 14 years of age in the presence of RBBB
Depolarisation abnormalities
Epsilon wave in leads V1–V3
Duration of QRS complexes in precordial leads V1–V3 and III (> 110 ms)
Widening of S wave in leads V1–V3 ≥ 55 ms in patients without RBBB (measurement taken from the nadir of S wave to the end of the QRS complex, including R waves in leads V1, V2 or V3)
Rhythm and conduction disorders
Complete or incomplete RBBB
Nonsustained or sustained ventricular tachycardia of left bundle-branch morphology with superior axis (negative or indeterminate QRS in leads II, III, and aVF and positive in lead aVL)
Nonsustained or sustained ventricular tachycardia with right ventricular outflow tract configuration or LBBB morphology with inferior axis (positive QRS in leads II, III, and aVF and negative in lead aVL)

RBBB – right bundle branch block; LBBB – left bundle branch block

ECG may be of crucial importance in making an accurate diagnosis as well as assessing prognosis.

We must say again that an ECG registration is characterised by insufficient sensitivity and specificity to be the one and only diagnostic tool in the case of diseases with a predominant RV involvement. Ongoing research, which seeks to broaden the knowledge of ECG changes in the course of diseases with RV involvement, gives hope for better use in future of this widely available diagnostic method.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Streszczenie

Elektrokardiografia (EKG) odgrywa znaczącą rolę w różnicowaniu wielu chorób, w tym przebiegających z zajęciem prawego serca. Rozpoznanie patologii prawej komory (RV) bywa trudne ze względu na złożoną budowę oraz szerokie spektrum zaburzeń hemodynamicznych wynikających z jej dysfunkcji. Standardowy zapis EKG czynności serca uzupełniony o rejestrację odprowadzeń prawokomorowych może być w tym przypadku cennym uzupełnieniem badań obrazowych, zwłaszcza gdy te nie są szybko dostępne.

W przebiegu ostrej zatorowości płucnej, nadciśnienia płucnego, zawału prawej komory czy arytmogenicznej kardiomiopatii prawokomorowej obserwuje się liczne nieprawidłowości elektrokardiograficzne pomocne w diagnostyce, a część z nich ma znaczenie prognostyczne. Niestety, mimo swojej prostoty i użyteczności EKG cechuje się niedostateczną czułością i swoistością, by mógł stanowić pojedyncze narzędzie diagnostyczne w wykrywaniu nieprawidłowości RV. Elektrokardiografia to powszechne, tanie, nieinwazyjne i łatwe do wykonania badanie uzupełniające, które może mieć istotne znaczenie w algorytmie diagnostycznym różnych chorób przebiegających z zajęciem RV.

Słowa kluczowe: elektrokardiografia, zatorowość płucna, nadciśnienie płucne, zawał prawej komory, arytmogeniczna kardiomiopatia prawej komory

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 583–592






References

- Schmitto JD, Doerge H, Post H, et al. Progressive right ventricular failure is not explained by myocardial ischemia in a pig model of right ventricular pressure overload. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 35(2): 229–234, doi: 10.1016/j.ejcts.2008.09.010, indexed in Pubmed: 19117766.
- Bienias P, Rymarczyk Z. Badanie elektrokardiograficzne w zatorowości płucnej. In: Pruszczyk P, Ciużyński M, Kostrubiec M. ed. *Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa.* Medical Tribune Polska, Warszawa 2012: 68–74.
- Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM, et al. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis.* 1975; 17(4): 247–257, indexed in Pubmed: 123074.
- Kukla P, Długopolski R, Krupa E, et al. How often pulmonary embolism mimics acute coronary syndrome? *Kardiol Pol.* 2011; 69(3): 235–240, indexed in Pubmed: 21432791.
- Kukla P, Długopolski R, Krupa E, et al. The prognostic value of ST-segment elevation in the lead aVR in patients with acute pulmonary embolism. *Kardiol Pol.* 2011; 69(7): 649–654, indexed in Pubmed: 21769779.
- Kukla P, Długopolski R, Krupa E, et al. Electrocardiography and prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Cardiol J.* 2011; 18(6): 648–653, indexed in Pubmed: 22113752.
- Kukla P, McIntyre WF, Fijorek K, et al. T-wave inversion in patients with acute pulmonary embolism: prognostic value. *Heart Lung.* 2015; 44(1): 68–71, doi: 10.1016/j.hrtlng.2014.10.003, indexed in Pubmed: 25453388.
- Qaddoura A, Digby GC, Kabali C, et al. The value of electrocardiography in prognosticating clinical deterioration and mortality in acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2017; 40(10): 814–824, doi: 10.1002/clc.22742, indexed in Pubmed: 28628222.
- Zhong-Qun Z, Chong-Quan W, Nikus KC, et al. A new electrocardiogram finding for massive pulmonary embolism: ST elevation in lead aVR with ST depression in leads I and V(4) to V(6). *Am J Emerg Med.* 2013; 31(2): 456.e5–456.e8, doi: 10.1016/j.ajem.2012.08.001, indexed in Pubmed: 23000330.
- Casazza F, Pacchetti I, Rulli E, et al. Prognostic significance of electrocardiogram at presentation in patients with pulmonary embolism of different severity. *Thromb Res.* 2018; 163: 123–127, doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.025, indexed in Pubmed: 29407623.
- Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest.* 2001; 120(2): 474–481, doi: 10.1378/chest.120.2.474, indexed in Pubmed: 11502646.
- Toosi MS, Merlino JD, Leeper KV. Electrocardiographic score and short-term outcomes of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2007; 100(7): 1172–1176, doi: 10.1016/j.amjcard.2007.06.015, indexed in Pubmed: 17884383.
- Kostrubiec M, Hryniewicz A, Pedowska-Włoszek J, et al. Is it possible to use standard electrocardiography for risk assessment of patients with pulmonary embolism? *Kardiol Pol.* 2009; 67(7): 744–750, indexed in Pubmed: 19649996.
- Hariharan P, Dudzinski DM, Okechukwu I, et al. Association between electrocardiographic findings, right heart strain, and short-term adverse clinical events in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Cardiol.* 2015; 38(4): 236–242, doi: 10.1002/clc.22383, indexed in Pubmed: 25847482.
- Das MK, Khan B, Jacob S, et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2006; 113(21): 2495–2501, doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.105.595892, indexed in Pubmed: 16717150.
- Qaddoura A, Digby GC, Kabali C, et al. Use of fragmented QRS in prognosticating clinical deterioration and mortality in pulmonary embolism: A meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018; 23(5): e12552, doi: 10.1111/anec.12552, indexed in Pubmed: 29676061.
- Park SJ, Kwon CH, Bae BJ, et al. Diagnostic value of the corrected QT difference between leads V1 and V6 in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(43):

- e8430, doi: 10.1097/MD.00000000000008430, indexed in Pubmed: 29069044.
18. Jankowski K, Kostrubiec M, Ozdowska P, et al. Electrocardiographic differentiation between acute pulmonary embolism and non-ST elevation acute coronary syndromes at the bedside. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2010; 15(2): 145–150, doi: 10.1111/j.1542-474X.2010.00355.x, indexed in Pubmed: 20522055.
 19. Omar HR, Mangar D, Camporesi EM. Acute pulmonary embolism masquerading as inferior myocardial infarction. *Am J Emerg Med.* 2015; 33(4): 580–581, doi: 10.1016/j.ajem.2014.11.036, indexed in Pubmed: 25727165.
 20. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, et al. Electrocardiographic differentiation between acute pulmonary embolism and acute coronary syndromes on the basis of negative T waves. *Am J Cardiol.* 2007; 99(6): 817–821, doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.043, indexed in Pubmed: 17350373.
 21. Kozaci N, Ay MO, Beydilli I, et al. Right-sided electrocardiogram usage in acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2016; 34(8): 1437–1441, doi: 10.1016/j.ajem.2016.04.025, indexed in Pubmed: 27133923.
 22. Baranowski R, Wojciechowski D. ed. Zalecenia dotyczące stosowania rozpoznai elektrokardiograficznych. *Kardiol Pol.* 2010; 68(Suppl IV): 336–390.
 23. Kopec G, Tyrka A, Miszalski-Jamka T, et al. Electrocardiogram for the Diagnosis of Right Ventricular Hypertrophy and Dilation in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation Journal.* 2012; 76(7): 1744–1749, doi: 10.1253/circj.11-1517.
 24. Miura M, Ikeda S, Yoshida T, et al. Deeper S Wave in Lead V5 and Broader Extent of T Wave Inversions in the Precordial Leads are Clinically Useful Electrocardiographic Parameters for Predicting Pulmonary Hypertension. *Int Heart J.* 2018; 59(1): 136–142, doi: 10.1536/ihj.16-647, indexed in Pubmed: 29279530.
 25. Sun PY, Jiang X, Gombert-Maitland M, et al. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012; 141(2): 374–380, doi: 10.1378/chest.10-3331, indexed in Pubmed: 21778258.
 26. Rich JD, Thenappan T, Freed B, et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013; 167(3): 669–676, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.071, indexed in Pubmed: 22459397.
 27. Waliğóra M, Kopeć G, Jonas K, et al. Mechanism and prognostic role of qR in V in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Electrocardiol.* 2017; 50(4): 476–483, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.02.007, indexed in Pubmed: 28256215.
 28. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev.* 2015; 24(136): 246–252, doi: 10.1183/16000617.00001115, indexed in Pubmed: 26028636.
 29. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009; 30(20): 2493–2537, doi: 10.1093/eurheartj/ehp297.
 30. Lewczuk J, Ajlan A, Piszko P, et al. Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *J Electrocardiol.* 2004; 37(3): 219–225, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2004.04.003.
 31. Klok FA, Surie S, Kempf T, et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2011; 128(1): 21–26, doi: 10.1016/j.thromres.2011.03.004, indexed in Pubmed: 21450333.
 32. Goldstein JA. Pathophysiology and management of right heart ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(5): 841–853, indexed in Pubmed: 12225706.
 33. Cabin HS, Clubb KS, Wackers FJ, et al. Right ventricular myocardial infarction with anterior wall left ventricular infarction: an autopsy study. *Am Heart J.* 1987; 113(1): 16–23, doi: 10.1016/0002-8703(87)90004-4, indexed in Pubmed: 3799430.
 34. Nagam MR, Vinson DR, Levis JT. ECG diagnosis: right ventricular myocardial infarction. *Perm J.* 2017; 21: 16–105, doi: 10.7812/TPP/16-105, indexed in Pubmed: 28080948.
 35. Geft IL, Shah PK, Rodriguez L, et al. ST elevations in leads V1 to V5 may be caused by right coronary artery occlusion and acute right ventricular infarction. *Am J Cardiol.* 1984; 53(8): 991–996, doi: 10.1016/0002-9149(84)90623-4, indexed in Pubmed: 6702712.
 36. Zehender M, Kasper W, Kauder E, et al. Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993; 328(14): 981–988, doi: 10.1056/NEJM199304083281401, indexed in Pubmed: 8450875.
 37. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J.* 2010; 31(7): 806–814, doi: 10.1093/eurheartj/ehq025, indexed in Pubmed: 20172912.
 38. Jain R, Dalal D, Daly A, et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation.* 2009; 120(6): 477–487, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838821, indexed in Pubmed: 19635971.
 39. Batchvarov VN, Bastiaenen R, Postema PG, et al. Novel electrocardiographic criteria for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace.* 2016; 18(9): 1420–1426, doi: 10.1093/europace/euv379, indexed in Pubmed: 26622053.
 40. Fontaine G, Guiraudon G, Frank R. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. In: Kulbertus HE, Frank R. ed. *Reentrant arrhythmias.* University Park Press, Baltimore 1977: 334–350.
 41. Biernacka EK, Platonov PG, Fronczak A. Should epsilon wave be considered as a major diagnostic criterion in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? *Kardiol Pol.* 2017; 75(3): 191–195, doi: 10.5603/KP.2017.0048, indexed in Pubmed: 28326523.
 42. Mizia-Stec K, Wita K, Gruszczyńska K, et al. Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory we współczesnym obrazowaniu. Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Klinicznego Forum Obrazowania Serca i Naczyń. *Kardiol Pol.* 2014; 72(1): 71–82.
 43. Peters S. Clinical importance of lead aVR in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2014; 176(2): 508–509, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.053, indexed in Pubmed: 25052729.
 44. Peters S. Prognostic value of epsilon waves in lead aVR in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2015; 191: 77–78, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.261, indexed in Pubmed: 25965605.
 45. Otsuka Y, Satomi K, Nakajima I, et al. Electrocardiographic analysis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: cardiovascular events and the epsilon wave. *Circulation.* 2013(128Suppl): A16060.
 46. Walczak F, Włodarska EK, Borowiecka E, et al. Microvolt potentials in patients with arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle. *Kardiol Pol.* 1988; 31(11): 719–726, indexed in Pubmed: 3253465.

Zatorowość płucna u chorych po krwawieniu do ośrodkowego układu nerwowego – czy optymalizacja leczenia przeciwkrzepliowego jest możliwa?

Pulmonary embolism in patients after central nervous system haemorrhage – is it possible to optimise antithrombotic therapy?

Kamil Klimczyk¹ , Iwona Gorczyca^{2,3} , Justyna Tracz⁴ ,
Anita Rosołowska⁴ , Beata Wożakowska-Kapłon^{2,3} 

¹Oddział Wewnętrzny Szpitala Kieleckiego św. Aleksandra

²I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

³Katedra Profilaktyki Chorób Serca i Farmakoterapii Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

⁴Klinika Neurologii Świętokrzyskiego Centrum Neurologii w Kielcach

Streszczenie

Przedstawiono opisy 2 chorych, którzy po krwawieniu do ośrodkowego układu nerwowego doznali zatorowości płucnej, oraz trudności terapeutyczne związane z wyborem bezpiecznego leczenia przeciwkrzepliowego w ostrej zatorowości płucnej.

Słowa kluczowe: krwawienie, leczenie przeciwkrzepliowe, malformacja naczyniowa, zatorowość płucna

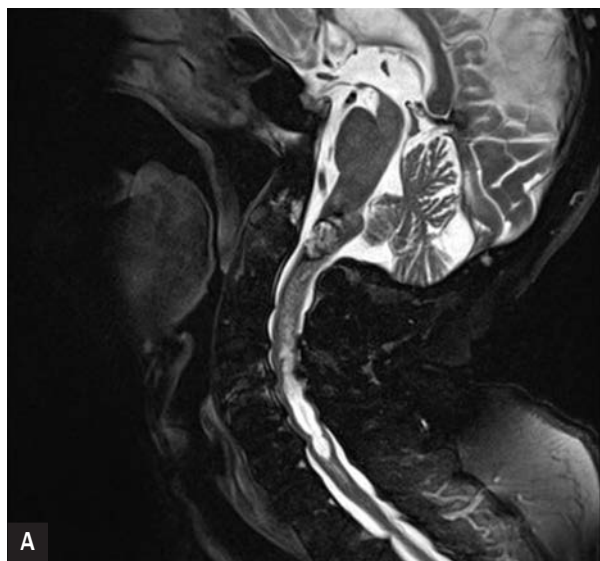
Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 593–597

Wstęp

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, *venous thromboembolism*) objawia się zakrzepicą żył głębokich oraz zatorowością płucną (PE, *pulmonary embolism*). Zatorowość płucna jest trzecią pod względem częstości przyczyną zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, po chorobie wieńcowej i udarze niedokrwinnym mózgu. W populacji ogólnej częstość jej występowania szacuje się na 71–117 przypadków na 100 tys. osób [1, 2]. Schorzenie to jest wywołane gwałtownym zamknięciem lub zwężeniem tętnicy płucnej lub jej rozgałęzień przez materiał zatorowy, który najczęściej pochodzi z żył głębokich kończyn dolnych lub miednicy mniejszej. Rzadziej skrzepliny pochodzą

z żył górnej połowy ciała lub z jam prawego serca [3, 4]. Czynniki najsilniej predysponującymi do wystąpienia PE, uwzględnionymi w skali Wellsa i zmodyfikowanej skali Genewskiej, są: przebyty epizod VTE, rozległa operacja, unieruchomienie, trombofilie, choroba nowotworowa oraz podeszły wiek [4, 5].

U pacjentów z PE zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe w celu zapobiegania nagłemu zgonowi i nawrotom VTE. Obecnie w leczeniu PE są zarejestrowane heparyny oraz fondaparinux (5–10 mg 1 ×/d.), a w ramach terapii doustnej antagoniści witaminy K (uzyskanie terapeutycznego INR 2,0–3,0) (VKA, *vitamin K antagonists*), a także apiksaban (10 mg 2 ×/d.), dabigatran (150 mg 2 ×/d.), edoksaban (60 mg 1 ×/d.) i riwaroksaban (15 mg 2 ×/d.) [6].



Rycina 1. Pacjentka 1. Obrazy T2-zależne rezonansu magnetycznego; głowa – lewa okolica czołowa; rdzeń – zmiana na granicy rdzenia przedłużonego i kręgowego na wysokości kręgu C2 z krwawieniem do wysokości trzonu kręgu C7

Opisy przypadków

Pacjentka 1.

Otyła pacjentka w wieku 80 lat, z przewlekłym zespołem wieńcowym, nadciśnieniem tętniczym, niedoczynnością tarczycy i cukrzycą typu 2, została przyjęta do kliniki kardiologii z powodu PE. Chorą hospitalizowano w klinice neurologii z powodu postępującego od miesiąca osłabienia, szczególnie odczuwanego w kończynach górnych i dolnych. W chwili przyjęcia do kliniki neurologii u chorej stwierdzono wiotki niedowład czterokończynowy. W wykonanym badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) kręgosłupa na poziomie kręgu szyjnego C2 uwidoczniło naczyniaka jamistego z cechami krwawienia o wymiarach 14 × 10 mm, natomiast poniżej, w obrębie rdzenia, zobrazowano sięgającą do wysokości kręgu szyjnego C7 hiperintensywną zmianę o wymiarach 8,5 × 75 mm, także odpowiadającą krwawieniu (ryc. 1). W 3. dobie pobytu w klinice neurologii u chorej wystąpiła nagła duszność spoczynkowa. W badaniu elektrokardiograficznym (EKG) nie obserwowano cech ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego. W badaniach laboratoryjnych wykazano stężenie D-dimeru wynoszące 37 594 µg/l (norma 0–500 µg/l) oraz prawidłowe stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego i peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*). W badaniu echokardiograficznym nie obserwowano cech przeciążenia prawej komory ani dysfunkcji skurczowej lewej komory. W angiografii tomografii komputerowej (angio-CT, *angiography computed tomography*) klatki piersiowej uwidoczniło materiał zatorowy w tętnicach do płata górnego i dolnego lewego płuca oraz do wszystkich płatów



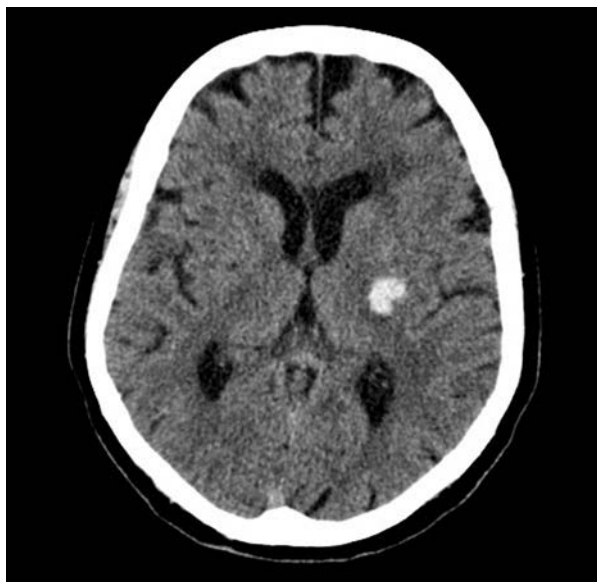
Rycina 2. Pacjentka 1. Angiografia tomografii komputerowej klatki piersiowej – materiał zatorowy w tętnicach płucnych

prawego płuca (ryc. 2). Nie stwierdzono klinicznych cech zakrzepicy żył kończyn dolnych. Przy przyjęciu do kliniki kardiologii chora była okresowo niewydolna oddechowo; obserwowano duszność i obniżoną saturację – zastosowano tlenoterapię bierną. W pierwszych dobach PE zastosowano enoksaparynę w dawce leczniczej 80 mg 2 razy/dobę (1 mg/kg mc. 2 ×/d). Wykonano ponadto MRI głowy, stwierdzając w obu półkulach mózgu, w obrębie mózdzku, a także w śródmózgowiu i w pniu mózgu niezliczone, drobne ogniska bezsygnalowe odpowiadające złogom hemosydeminy po przebytych drobnych krwawieniach. Chorą konsultowano neurochirurgicznie, ze względu na liczne obciążenia przemawiające za niekorzystnym przebiegiem

okresu okołozabiegowego oraz rozległy charakter jamy syringomielicznej. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia zachowawczego. W 6. dobie hospitalizacji przekazaną chorą do kliniki neurologii w celu dalszego leczenia. Wypisując pacjentkę do domu, po tygodniowym pobycie w klinice neurologii oraz po konsultacji neurochirurgicznej i kardiologicznej, zalecono kontynuację leczenia enoksaparyną w dawce zmniejszonej do 40 mg 2 razy/dobę w związku z wysokim ryzykiem powtórnego krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W obserwacji 3-miesięcznej stan chorej pozostaje stabilny; stosuje heparynę drobnocząsteczkową (LMWH, *low-molecular-weight heparin*).

Pacjentka 2.

Chora z nadciśnieniem tętniczym, 74-letnia, została przyjęta do kliniki kardiologii z powodu PE. W 5. dniu pobytu w klinice neurologii, w której chorą hospitalizowano z powodu krwawienia śródmózgowego (ryc. 3), wystąpiła nagła silna duszność, która wybudziła chorą ze snu. W badaniu EKG nie stwierdzono cech ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego; obserwowano tachykardię zatokową, ujemne załamki T we wstędze przedsercowej. Stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego oraz BNP pozostawały prawidłowe, stężenie D-dimeru istotnie okazało się podwyższone do wartości 3500 $\mu\text{g/l}$. W badaniu echokardiograficznym spośród nieprawidłowości sugerujących przeciążenie prawokomorowe obserwowano jedynie skrócenie czasu akceleracji (ACT, *acceleration time*) przepływu przez zastawkę płucną – 78 ms, z zawężeniem na ramieniu



Rycina 3. Tomografia komputerowa głowy bez podania środka kontrastowego – krwiak śródmózgowy w strukturach głębokich po lewej stronie



Rycina 4. Pacjentka 2. Angiografia tomografii komputerowej klatki piersiowej – zator typu „jeździec”

wstępującym. W wykonanej angio-CT klatki piersiowej uwidoczniono materiał zatorowy zlokalizowany w pniu płucnym, w miejscu jego podziału na prawą i lewą tętnicę płucną (zator typu „jeździec”) (ryc. 4). Włączono LMWH w dawce 60 mg 2 razy/dobę (1 mg/kg mc. 2 \times /d.). Wykonano kontrolne badanie CT głowy, w którym uwidoczniono jamę malacyjną po krwiaku śródmózgowym, nie stwierdzono cech aktywnego krwawienia (ryc. 5). W trakcie hospitalizacji obserwowano całkowite ustąpienie duszności, objawy niedowładu połowicznego nieznacznie się wycofywały. Chorą wypisano do domu w stabilnym stanie ogólnym, wydolną krążeniowo i oddechowo, z zaleceniem stosowania enoksaparyny w dawce 60 mg 2 razy/dobę oraz konsultacji



Rycina 5. Tomografia komputerowa głowy po rozpoznaniu zatorowości płucnej – jama malacyjna po krwawieniu śródmózgowym

neurologicznej za 6 tygodni od wypisania w celu rozważenia zastosowania doustnego antykoagulantu. W obserwacji miesięcznej stan chorej pozostaje stabilny.

Dyskusja

Zatorowość płucna jest objawem VTE i stanem wymagającym stosowania leczenia przeciwkrzepliwego [6]. Nowoczesne leczenie farmakologiczne PE już w fazie ostrej można rozpocząć od stosowania doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*). Według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących PE u tych chorych z grupy niewysokiego ryzyka z PE, u których można zastosować doustne antykoagulanty, leki z tej grupy są preferowane bardziej niż VKA. Natomiast u chorych z grupy niewysokiego ryzyka, u których leczenie rozpoczyna się od terapii pozajelitowej, preferuje się LMWH oraz fondaparinuks bardziej niż heparynę niefrakcjonowaną (UFH, *unfractionated heparin*) [6].

U omawianych pacjentek stwierdzono PE niewysokiego ryzyka. Pacjentki te łączy zachorowanie, które wystąpiło po krwawieniu do OUN oraz związane z tym przeciwwskazania do stosowania standardowych schematów leczenia ostrej fazy PE. Malformacje naczyniowe mózgu stanowią heterogenną pod względem budowy i funkcji grupę wrodzonych lub nabytych nieprawidłowości naczyń mózgowych. Ze względu na coraz większą dostępność badań obrazowych są one coraz częściej wykrywane [7]. Naczyniaki jamiste stwierdzone u pierwszej opisanej chorej to rzadka, występująca u 0,6% populacji ogólnej, postać malformacji naczyniowych OUN [8]. Krwawienie do OUN naczynek jamistych jest najrzadziej spotykanym objawem tych malformacji; najczęściej objawiają się bólami głowy lub napadami padaczkowymi, a u zdecydowanej większości chorych pozostają bezobjawowe przez całe życie [9]. U omawianej chorej w następstwie licznych krwawień do OUN, które ujawniły się stosunkowo późno, w 9. dekadzie życia, doszło do unieruchomienia, które zapewne usposabiało do wystąpienia PE. U drugiej pacjentki wystąpił krwotok śródmożgowy – zapewne wskutek złej kontroli nadciśnienia tętniczego. Udar krwotoczny mózgu jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. Od 30% do 50% chorych umiera w pierwszych 30 dniach, przy czym do połowy zgonów dochodzi w pierwszych 2 dniach od zachorowania [10].

Prezentowane przypadki ilustrują trudność w zakresie stosowania leczenia przeciwkrzepliwego w ostrej fazie PE u chorych z krwawieniem w OUN. Z jednej strony niezastosowanie leków przeciwzakrzepowych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w przebiegu PE (u jednej z chorych był

to zator typu „jeździec”), z drugiej strony stosowanie leków obniżających krzepliwość krwi niekorzystnie wpływa na wielkość ognisk krwotocznych OUN [10]. Wobec braku dużych, kontrolowanych badań klinicznych omawiane zagadnienie stanowi nierozstrzygnięty dotychczas problem multidyscyplinarny, wspólny dla kardiologów i neurologów. Brakuje również piśmiennictwa, w którym połączono by problem krwawiących malformacji naczyniowych z PE. Przyjmując, że PE u prezentowanych chorych była spowodowana zidentyfikowanym czynnikiem, unieruchomieniem, zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenie przeciwzakrzepowe należy prowadzić przez co najmniej 3 miesiące [6]. Przebyte krwawienie do OUN najsilniej determinowało wybór leczenia przeciwkrzepliwego. W charakterystykach produktów leczniczych wszystkich NOAC malformacje naczyniowe są wymieniane jako przeciwwskazania do zastosowania leków z tej grupy. Włączenie VKA u opisanych chorych także nie było możliwe ze względu na mało przewidywalny efekt działania i przeciwwskazanie do stosowania w ostrej fazie krwawienia do OUN. Najbezpieczniejszym leczeniem pozostawała LMWH, która jest bardziej preferowana niż UFH, ponieważ jej podanie wiąże się z niższym ryzykiem poważnych krwawień i małopłytkowości wywołanej heparyną [11]. U omawianych chorych w pierwszych dobach PE zastosowano terapeutyczne dawki enoksaparyny, zmniejszając przy wypisaniu dawkę u chorej z malformacjami naczyniowymi ze względu na wysokie ryzyko ponownego krwawienia.

Podsumowanie

Optymalizacja postępowania w ostrej PE u chorych po krwawieniu do OUN była oparta na monitorowaniu parametrów wydolności układu krążenia oraz stanu neurologicznego, powtarzano badanie neurologiczne, badania obrazowe, a chorą z malformacjami naczyniowymi konsultowano także neurochirurgicznie. We wrześniu tego roku rozpoczęło się badanie ENRICH-AF (*Edoxaban for IntraCranial Hemorrhage Survivors With Atrial Fibrillation*), które jest poświęcone bezpieczeństwu leczenia przeciwkrzepliwego edoksabanem u chorych z migotaniem przedsionków po krwawieniu wewnątrzczaszkowym. Liczymy, że przysłuży się ono lepszemu zrozumieniu i dobieraniu właściwej terapii u chorych, u których jednocześnie leczenie przeciwkrzepliwie jest wskazane i przeciwwskazane.

Konflikt interesów

BWK: honoraria wykładowe dla firm Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer. IG: honoraria wykładowe dla firm Boehringer Ingelheim, Bayer.

Abstract

We here present descriptions of two patients who after bleeding to the central nervous system sustained pulmonary embolisms, and we discuss the therapeutic difficulties connected with the choice of safe antithrombotic treatment in acute pulmonary embolism.

Key words: haemorrhage, antithrombotic therapy, vascular malformation, pulmonary embolism






Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 593–597

Piśmiennictwo

1. Bounameaux H, Perrier A. Diagnostic approaches to suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Hematol J.* 2003; 4(2): 97–103, doi: 10.1038/sj.thj.6200238, indexed in Pubmed: 12750727.
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107(23 Suppl 1): I4–I8, doi: 10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66, indexed in Pubmed: 12814979.
3. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28(3): 370–372, doi: 10.1161/ATVBAHA.108.162545, indexed in Pubmed: 18296591.
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007; 98(4): 756–764, indexed in Pubmed: 17938798.
5. Becattini C, Vedovati MC, Ageno W, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008; 117(1): 93–102, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204, indexed in Pubmed: 18086925.
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2019 [Epub ahead of print], doi: 10.1093/eurheartj/ehz405, indexed in Pubmed: 31504429.
7. Gabriel RA, Kim H, Sidney S, et al. Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population. *Stroke.* 2010; 41(1): 21–26, doi: 10.1161/STROKEAHA.109.566018, indexed in Pubmed: 19926839.
8. Sayama CM, Osborn AG, Chin SS, et al. Capillary telangiectasias: clinical, radiographic, and histopathological features. *Clinical article. J Neurosurg.* 2010; 113(4): 709–714, doi: 10.3171/2009.9.JNS09282, indexed in Pubmed: 19817536.
9. Tang SC, Jeng JS, Liu HM, et al. Diffuse capillary telangiectasia of the brain manifested as a slowly progressive course. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 15(1-2): 140–142, doi: 10.1159/000067136, indexed in Pubmed: 12499724.
10. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke.* 2006; 37(1): 256–262, doi: 10.1161/01.STR.0000196989.09900.f8, indexed in Pubmed: 16339459.
11. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(6): 994–1002, doi: 10.1345/aph.1M615, indexed in Pubmed: 20442353.

Pulmonary embolism in patients after central nervous system haemorrhage – is it possible to optimise antithrombotic therapy?

Zatorowość płucna u chorych po krwawieniu do ośrodkowego układu nerwowego – czy optymalizacja leczenia przeciwkrzepliowego jest możliwa?

Kamil Klimczyk¹ , Iwona Gorczyca^{2,3} , Justyna Tracz⁴ ,
Anita Rosołowska⁴ , Beata Wożakowska-Kapłon^{2,3} 

¹Department of Internal Medicine, St. Alexander Hospital in Kielce, Poland

²1st Clinic of Cardiology and Electrotherapy, Swietokrzyskie Cardiology Centre in Kielce, Poland

³Chair of Heart Disease Prevention and Pharmacotherapy at the *Collegium Medicum* of the Jan Kochanowski University in Kielce, Poland

⁴Clinic of Neurology, Swietokrzyskie Neurology Centre in Kielce, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Klimczyk K, Gorczyca I, Tracz J. et al. Zatorowość płucna u chorych po krwawieniu do ośrodkowego układu nerwowego – czy optymalizacja leczenia przeciwkrzepliowego jest możliwa? *Folia Cardiol.* 2019; 14(6): 593–597. DOI: 10.5603/FC.2019.0111. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

We here present descriptions of two patients who after bleeding to the central nervous system sustained pulmonary embolisms, and we discuss the therapeutic difficulties connected with the choice of safe antithrombotic treatment in acute pulmonary embolism.

Key words: haemorrhage, antithrombotic therapy, vascular malformation, pulmonary embolism

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 598–602

Introduction

Symptoms of venous thromboembolism (VTE) include deep vein thrombosis and pulmonary embolism (PE). Pulmonary embolism is, after coronary artery disease and ischaemic stroke, the third most frequent cause of death due to cardiovascular causes. In the general population, its prevalence is estimated at 71–117 cases per 100,000 people [1, 2]. This disease is caused by a sudden closure or narrowing of the pulmonary artery or its branches by embolic

material, which typically comes from deep veins of the lower extremities or the lesser pelvis. Less frequently, thrombi may come from veins in the upper part of the body or from right cardiac chambers [3, 4]. Factors which most strongly predispose towards PE, included in the Wells score and the modified Geneva score, are: a history of VTE, major surgery, immobilisation, thrombophilias, cancer and old age [4, 5].

Antithrombotic therapy is recommended for PE patients in order to prevent sudden death and recurrence of VTE. Currently, heparins and fondaparinux (5–10 mg once daily)

Address for correspondence: Kamil Klimczyk MD, Oddział Wewnętrzny, Szpital Kielecki św. Aleksandra, ul. Kościuszki 25, 25–316 Kielce, Poland, phone +48 41 34 17 866, fax +48 41 34 17 799, e-mail: klimczyk.kamil1992@gmail.com

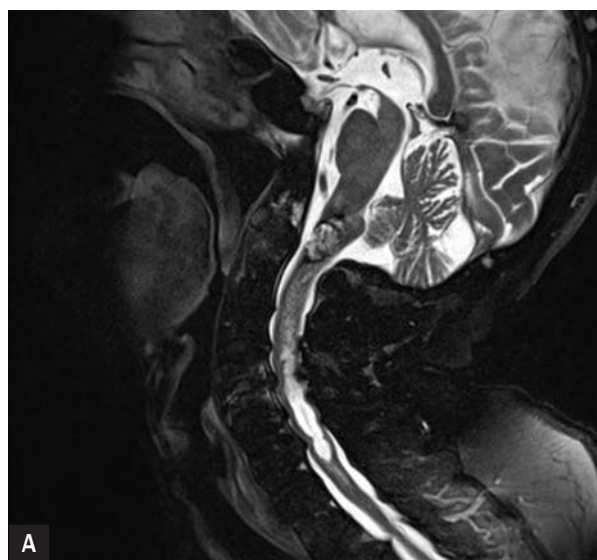


Figure 1. Patient 1. T2-weighted magnetic resonance images; head – left frontal area; cord – lesion between medulla oblongata and spinal cord at C2 vertebra level, with haemorrhage up to body of C7 vertebra

are registered in PE treatment, as well as vitamin K antagonists (therapeutic INR of 2.0–3.0 is the goal) (VKAs), apixaban, (10 mg twice daily), dabigatran (150 mg twice daily), edoxaban (60 mg once daily) and rivaroxaban (15 mg twice daily) in oral therapy [6].

Case reports

Patient 1.

An obese 80 year-old patient, with coronary syndrome, arterial hypertension, hypothyroidism and type 2 diabetes, was admitted to the clinic of cardiology due to PE. The patient was hospitalised in the neurology department due to weakness which had been progressing for a month, experienced especially strongly in the upper and lower extremities. Upon admission, the patient was diagnosed with flaccid quadriplegia. Magnetic resonance imaging (MRI) of the spine showed a 14 × 10 mm cavernous angioma with features of a haemorrhage at the level of the second cervical vertebra (C2), while below, within the cord, a 8.5 × 75 mm hyperintense lesion, reaching all the way to the seventh cervical vertebra (C7), was imaged, which also corresponded to a haemorrhage (Figure 1). On the third day, the patient experienced sudden dyspnoea at rest. An electrocardiogram (ECG) revealed no features of acute myocardial ischaemia. Laboratory tests indicated an extremely high D-dimer concentration of 37,594 µg/L (normal concentration 0–500 µg/L) and correct levels of myocardial necrosis markers and B-type natriuretic peptide (BNP). The echocardiogram showed no features of right ventricular volume overload or left ventricular systolic dysfunction. Computed tomography angiography (CTA) of the



Figure 2. Patient 1. Computed tomography angiography of chest – embolic material in pulmonary arteries

chest revealed embolic material in arteries up to the upper and lower lobe of the left lung and all lobes of the right lung (Figure 2). No clinical features of venous thrombosis of the lower extremities were identified. After admission to cardiology department, the patient suffered from intermittent respiratory failure; dyspnoea and reduced saturation were observed, and passive oxygenation was employed. During the first days of PE, enoxaparin was administered at a therapeutic dose of 80 mg twice daily (1 mg/kg body weight, twice daily). In addition, MRI of the head indicated innumerable small foci of hypointensity corresponding to haemosiderin deposits caused by past small haemorrhages in both cerebral hemispheres, within the cerebellum and

in the midbrain and the brainstem. The patient underwent neurosurgery consultation due to numerous comorbidities suggesting an unfavourable course of the periprocedural period and extensive nature of the syringomyelic cavity. The patient was qualified for conservative treatment.

On the sixth day of hospitalisation, the patient was returned to the neurology clinic for further treatment. When the patient was discharged, after a week-long hospital stay and following neurosurgery and cardiology consultations, continued enoxaparin treatment was recommended, at a dose reduced to 40 mg twice daily due to a high risk of repeated central nervous system (CNS) haemorrhage. During observation over three months, the patient has remained stable; low-molecular-weight heparin (LMWH) is being administered.

Patient 2.

This 74 year-old patient with arterial hypertension was admitted to the cardiology department due to PE. On the fifth day of the stay at the clinic of neurology where the patient was hospitalised due to intracerebral haemorrhage (Figure 3), the patient was awoken by sudden dyspnoea. ECG revealed no features of acute myocardial ischaemia; sinus tachycardia and inverted T waves in precordial leads were observed. Myocardial necrosis marker and BNP levels were correct, while D-dimer concentration was, in fact, elevated, at 3,500 µg/L. Among irregularities which suggested right ventricular volume overload, the echocardiogram indicated only a shortened acceleration time (ACT) of flow through the pulmonary valve – 78 ms, with narrowing on the ascending limb. CTA of the chest revealed embolic material located

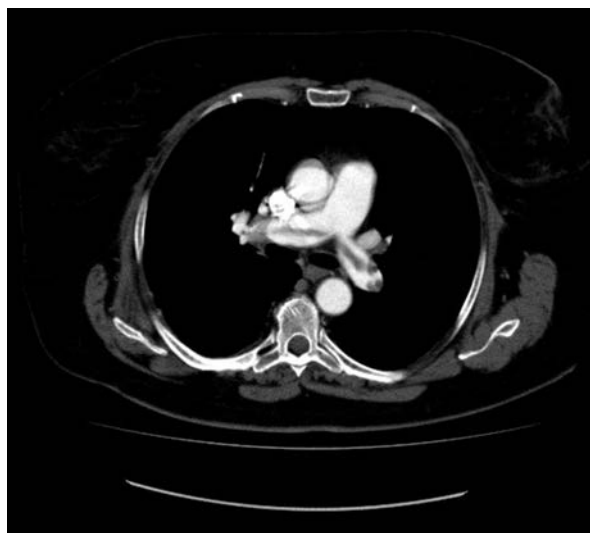


Figure 4. Patient 2. Computed tomography angiography of chest: a 'saddle' embolism

in the pulmonary trunk, at the point of bifurcation into the right and left pulmonary arteries (a so-called 'saddle' embolism) (Figure 4). The patient was administered LMWH at a dose of 60 mg twice daily (1 mg/kg body mass twice daily). A follow-up CT of the head revealed a malacic cavity caused by an intracerebral haematoma, but no features of an active haemorrhage (Figure 5). Dyspnoea subsided completely during hospitalisation, and symptoms of hemiparesis had been slightly weakening. The patient was discharged in a stable general condition, with sufficient cardiorespiratory function and a recommendation to take enoxaparin at a dose of 60 mg twice daily and undergo



Figure 3. Computed tomography of head without contrast agent – intracerebral haematoma in deep structures on left



Figure 5. Computed tomography of head following diagnosis of pulmonary embolism – malacic cavity caused by intracerebral haemorrhage

a neurology consultation six weeks after discharge in order to consider whether an oral anticoagulant should be administered. Over a one-month observation, the patient has remained stable.

Discussion

Pulmonary embolism is a symptom of VTE and a condition which requires antithrombotic therapy [6]. Modern pharmacological treatment of PE already in the acute phase can begin with the administration of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs).

According to the latest guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) concerning PE, for those patients from the low-risk group with PE for whom it is possible to administer oral coagulants, these drugs are preferred over VKAs. On the other hand, for patients from the low-risk group for whom treatment begins with parenteral therapy, LMWH and fondaparinux are preferred over unfractionated heparin (UFH) [6].

The subject patients were diagnosed with low-risk PE. The patients were similar in that for both the disease occurred after a CNS haemorrhage; consequently, their similarity extended to contraindications against standard treatment regimens for the acute phase of PE. Cerebral vascular malformations are a group of congenital and acquired abnormalities of cerebral vessels heterogeneous in structure and function. Due to the increasing availability of imaging tests, they are detected more and more frequently [7]. Cavernous angiomas found in Patient 1 are a rare form of CNS vascular malformations, occurring in 0.6% of the general population [8]. CNS haemorrhage of cavernous angiomas is the rarest symptom of these malformations; they typically manifest themselves through headaches or epileptic seizures, and the vast majority of affected people remain asymptomatic for their entire lives [9]. In the case of the subject patient, numerous haemorrhages, which manifested themselves fairly late, in the ninth decade of life, resulted in immobilisation, which probably predisposed towards PE. Patient 2 suffered an intracerebral haemorrhage probably due to improper management of arterial hypertension. Haemorrhagic stroke is a condition which constitutes an immediate threat to life. Between 30% and 50% of patients die within the first 30 days, wherein half of deaths happen within the first two days of occurrence [10].

Our two presented cases illustrate the difficulty concerning the administration of antithrombotic therapy in the acute phase of PE for patients with CNS haemorrhage. On the one hand, not administering antithrombotic drugs entails an increased risk of death in the course of

PE (one of the patients was diagnosed with a 'saddle' embolism); on the other hand, administration of antithrombotic drugs adversely affects the size of haemorrhagic CNS foci [10]. Because there have been no large-scale, controlled clinical trials, the subject issue remains an unresolved multidisciplinary problem for both cardiologists and neurologists. There is also no literature which links the issue of haemorrhagic vascular malformations with PE. Assuming that PE in the presented patients was caused by an identified factor – immobilisation – then, in accordance with the current guidelines, antithrombotic therapy should be continued for at least three months [6]. A history of CNS haemorrhage was the strongest determinant behind the selection of antithrombotic treatment. Medicinal product characteristics for all NOACs list vascular malformations as a contraindication against their administration. Inclusion of VKAs for the subject patients was also impossible due to difficulty in predicting the effect of action, and contraindications against their use in the acute phase of CNS haemorrhage. LMWH, which is preferred over UFH, remained the safest treatment, as its administration entails a lower risk of severe haemorrhage and heparin-induced thrombocytopenia [11]. For subject patients, therapeutic doses of enoxaparin were administered during the initial days of PE; the dose for the patient with vascular malformations was reduced at discharge due to the high risk of repeated haemorrhage.

Summary

The optimisation of treatment in acute PE for patients after a CNS haemorrhage has been based on monitoring the parameters of cardiovascular function and neurological condition; neurological examinations and imaging tests were performed repeatedly, and the patient with vascular malformations also underwent neurosurgery consultation. In September this year, the ENRICH-AF (Edoxaban for IntraCranial Haemorrhage survivors with Atrial Fibrillation) study began; it is devoted to the issue of safety of antithrombotic therapy using edoxaban for patients with atrial fibrillation after an intracranial haemorrhage. We are hoping that it will contribute to a better understanding and selection of appropriate therapy for patients for whom antithrombotic therapy is simultaneously indicated and contraindicated.

Conflict of interest

BW-K: lecturer's fees for Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer. IG: lecturer's fees for Boehringer Ingelheim, Bayer.

Streszczenie

Przedstawiono opisy 2 chorych, którzy po krwawieniu do ośrodkowego układu nerwowego doznali zatorowości płucnej, oraz trudności terapeutyczne związane z wyborem bezpiecznego leczenia przeciwkrzepliwego w ostrej zatorowości płucnej.

Słowa kluczowe: krwawienie, leczenie przeciwkrzepliwe, malformacja naczyniowa, zatorowość płucna

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 598–602

References

1. Bounameaux H, Perrier A. Diagnostic approaches to suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Hematol J.* 2003; 4(2): 97–103, doi: 10.1038/sj.thj.6200238, indexed in Pubmed: 12750727.
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107(23 Suppl 1): I4–I8, doi: 10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66, indexed in Pubmed: 12814979.
3. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28(3): 370–372, doi: 10.1161/ATVBAHA.108.162545, indexed in Pubmed: 18296591.
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007; 98(4): 756–764, indexed in Pubmed: 17938798.
5. Becattini C, Vedovati MC, Ageno W, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008; 117(1): 93–102, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204, indexed in Pubmed: 18086925.
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2019 [Epub ahead of print], doi: 10.1093/eurheartj/ehz405, indexed in Pubmed: 31504429.
7. Gabriel RA, Kim H, Sidney S, et al. Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population. *Stroke.* 2010; 41(1): 21–26, doi: 10.1161/STROKEAHA.109.566018, indexed in Pubmed: 19926839.
8. Sayama CM, Osborn AG, Chin SS, et al. Capillary telangiectasias: clinical, radiographic, and histopathological features. *Clinical article. J Neurosurg.* 2010; 113(4): 709–714, doi: 10.3171/2009.9.JNS09282, indexed in Pubmed: 19817536.
9. Tang SC, Jeng JS, Liu HM, et al. Diffuse capillary telangiectasia of the brain manifested as a slowly progressive course. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 15(1-2): 140–142, doi: 10.1159/000067136, indexed in Pubmed: 12499724.
10. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke.* 2006; 37(1): 256–262, doi: 10.1161/01.STR.0000196989.09900.f8, indexed in Pubmed: 16339459.
11. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(6): 994–1002, doi: 10.1345/aph.1M615, indexed in Pubmed: 20442353.

Atrioventricular junction ablation as a bridging treatment of tachycardiomyopathy and renal insufficiency in the course of atrial fibrillation with high frequency ventricular rhythm

Ablacja łącza przedsionkowo-komorowego jako terapia pomostowa tachykardiomiopatii i niewydolności nerek w przebiegu migotania przedsionków z szybkim rytmem komór

Tomasz Pawlik , Agnieszka Wojdyła-Hordyńska , Grzegorz Hordyński , Marek Gierlotka 

Department of Cardiology, University Hospital, University of Opole, Opole, Poland

Abstract

We present the case of a 67 year-old woman with tachycardiomyopathy induced by atrial fibrillation with high frequency ventricular response. The patient underwent resynchronisation pacemaker implantation and atrioventricular junction ablation as a bridging therapy prior to cryoballoon pulmonary vein ostia ablation.

Key words: tachycardiomyopathy, atrial fibrillation, junction ablation, bridging therapy

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 603–605

Introduction

Cardiomyopathy-induced arrhythmia is an important cause of cardiac insufficiency. However, the heart damage it causes is potentially reversible. One of the arrhythmias that can lead to tachycardia is atrial fibrillation (AF) with a rapid ventricular rhythm. There are several treatments to control both the type of rhythm and the rate of ventricular rhythms in patients with atrial fibrillation: pharmacotherapy, cardioversion, and ablation. Invasive procedures are undoubtedly the most effective in both the long- and the short-term. Both pulmonary vein ablation and atrioventricular junction ablation with implantation of a pacemaker system are extremely effective in this regard. Hybridising the two treatments can be an unusual practical solution.

Case report

A 67 year-old woman with no history of cardiovascular disease was referred to the Department of Cardiology of the Regional Hospital due to her first-ever clinically apparent AF episode. Despite the use of full antiarrhythmic treatment, *i.e.* full dose beta-blocker, amiodarone, digitalis, and calcium channel blockers in the initial phase, ventricular rhythm could not be returned to acceptable values. She presented with heart palpitations and symptoms of severe heart failure in New York Heart Association (NYHA) classes III and IV. Left ventricular ejection fraction (LVEF) decreased to 37%, functional mitral regurgitation aggravated to severe, progressive enlargement of left atrial (LA) artery eventually reached 39 cm² and left ventricular diastolic diameter 4.7 cm, impairment of right ventricular systolic function with

Address for correspondence: lek. Tomasz Pawlik, Oddział Kardiologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, al. Wincentego Witosa 26, 45–401 Opole, Poland, e-mail: pawliktomekpoczta@gmail.com

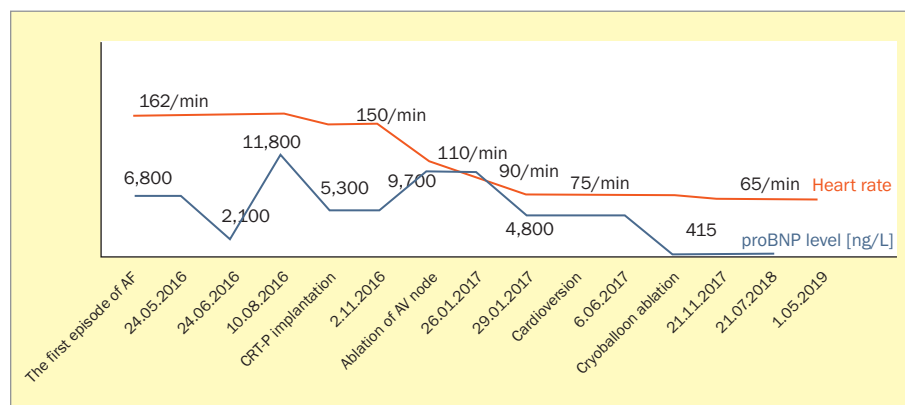


Figure 1. Average frequency of ventricular rhythm and pro-B-type natriuretic peptide (proBNP) level during course of treatment; AF – atrial fibrillation; CRT-P – cardiac resynchronisation therapy with pacemaker; AV – atrioventricular

lowest tricuspidal annular plane systolic excursion (TAPSE) of 1.3 cm, and the deteriorating renal function prevailed with a lowest glomerular filtration rate (GFR) of 23.4 mL/min/1.73 m². Secondary causes of AF and lack of ventricular rate control were excluded. Despite adequate anti-clotting treatment, the patient had a thrombus in the left atrial appendage, which persisted despite the intensification of treatment, making it impossible to perform both electrical cardioversion and ablation of AF. Despite the pharmacological treatment, her condition deteriorated significantly, the symptoms of cachexia due to cardiac insufficiency started to develop, and the level of pro-B-type natriuretic peptide (proBNP) reached over 11,000, while creatinine increased to 2.22 mg/dL (Figure 1). Considering the above, she was qualified for cardiac resynchronisation therapy with a pacemaker (CRT-P) with subsequent atrioventricular junction ablation as an alternative to control the ventricular rate. Unfortunately, no successful stimulation was achieved on the whole course of the posterior and postero-lateral cardiac veins. Ultimately a 'left chamber' electrode was implanted into the anterior vein of the heart. After the wound healing process and the confirmation of proper pacemaker function, an atrioventricular ablation procedure was performed, resulting in a very rapid improvement of the patient's clinical status: a reduction of NYHA class symptoms, a decrease in creatinine level to 1.19 mg/dL, a systolic LVEF increase to 55%, a decrease in LA size, mitral regurgitation improved to mild, a decrease of pro-BNP, and a gradual cessation of cachexia. The frequency of ventricular stimulation in the VVIR BIV mode with an initial output of 110 bpm was gradually reduced to 70 bpm.

Nevertheless, NYHA II class symptoms persisted. A control transoesophageal study found that a previously observed thrombus in the left atrial appendage had resolved. Electrical cardioversion was performed, obtaining restoration of sinus rhythm and a further improvement of

the patient's condition, resolution of circulatory insufficiency, and a further decline of pro-BNP. Thus, the patient was qualified to pulmonary veins isolation, and a cryoballoon ablation was performed. Amiodarone was discontinued after the successful procedure. For more than 24 months thereafter she has had no AF episodes, something which has been confirmed by CRT-P event tracking. The symptoms of circulatory failure have disappeared, creatinine level has dropped to 0.79 mg/dL, mitral regurgitation has improved to small, enlargement of LA to 35 cm² persists, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels remain low.

Discussion

There are many arrhythmias responsible for inducing tachycardiomyopathy. The best form of treatment, if possible, is to remove the arrhythmia [1–5]. Effective treatment of arrhythmia usually results in complete resolution of left ventricular dysfunction [1]. An early drop in NT-proBNP level, reduced symptoms after the restoration of sinus rhythm, initially smaller left ventricular diastolic size, and a lack of late enhancements in magnetic resonance imaging (MRI) are all positive predictors of the total reversibility of ventricular dysfunction [2].

In the case in question, due to the presence of a thrombus in the left atrial appendage despite aggressive anti-thrombotic treatment, directly targeted restoration of sinus rhythm, such as pulmonary veins isolation or rhythm cardioversion, was impossible. The circulation improvement obtained due to ablation of the atrioventricular junction contributed undoubtedly to the resolution of the previous thrombus. Because it was unclear whether the residual symptoms of heart failure were the effect of suboptimal stimulation, electric cardioversion of persistent AF was performed. Due to the high risk of AF recurring in patients

with arrhythmia-induced cardiomyopathy, a risk that is associated with the poor prognosis of this group [5], the patient underwent cryoballoon pulmonary veins isolation.

It is worth noting that the treatment described resulted in normalisation of left ventricle function, inverse left atrium remodelling, withdrawal of mitral regurgitation, resolution of right ventricular systolic insufficiency, significantly decreased pro-BNP, and normalised creatinine level.

Undoubtedly, in view of the increasing availability of His bundle pacing, such a procedure, especially in relation to the suboptimal position of the 'left chamber' pacing electrode, might have been a better solution.

Conflict(s) of interest

The authors declare no conflict of interest.

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek 67-letniej chorej z tachykardiomiopatią w przebiegu migotania przedsionków z szybkim rytmem komór leczoną implantacją stymulatora resynchronizującego i ablacją łącza przedsionkowo-komorowego jako terapią pomostową przed krioablacją balonową ujść żył płucnych.

Słowa kluczowe: tachykardiomiopatia, migotanie przedsionków, ablacją łącza przedsionkowo-komorowego, terapia pomostowa

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 603–605

References

1. Twidale N, Sutton K, Bartlett L, et al. Effects on cardiac performance of atrioventricular node catheter ablation using radiofrequency current for drug-refractory atrial arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993; 16(6): 1275–1284, doi: 10.1111/j.1540-8159.1993.tb01714.x, indexed in Pubmed: 7686657.
2. Nia AM, Gassanov N, Dahlem KM, et al. Diagnostic accuracy of NT-proBNP ratio (BNP-R) for early diagnosis of tachycardia-mediated cardiomyopathy: a pilot study. *Clin Res Cardiol.* 2011; 100(10): 887–896, doi: 10.1007/s00392-011-0319-y, indexed in Pubmed: 21538234.
3. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014; 7(1): 31–38, doi: 10.1161/CIRCEP.113.000806, indexed in Pubmed: 24382410.
4. Khan MN, Jaïs P, Cummings J, et al. PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2008; 359(17): 1778–1785, doi: 10.1056/NEJMOa0708234, indexed in Pubmed: 18946063.
5. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation.* 2016; 133(17): 1637–1644, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406, indexed in Pubmed: 27029350.
6. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, et al. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation.* 2004; 110(3): 247–252, doi: 10.1161/01.CIR.0000135472.28234.CC, indexed in Pubmed: 15226218.

Zapalenie mięśnia sercowego związane z zakażeniem *Salmonella paratyphi C*

Myocarditis related to *Salmonella paratyphi C* infection

Jakub Włodarczyk¹ , Piotr Koprowicz¹ , Małgorzata Kurpesa² , Jarosław D. Kasprzak² ,
Anetta Bartczak³, Zbigniew Deroń³, Tomasz Rechciński² 

¹Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³Oddział Obserwacyjno-Zakaźny i Chorób Wątroby Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. dr. Wł. Biegańskiego w Łodzi

Streszczenie

Zapalenie mięśnia sercowego związane z bakteryjnym zapaleniem jelita występuje rzadko, zwłaszcza u osób immunokompetentnych. Przebieg kliniczny choroby charakteryzuje się niespecyficznymi, skąpyimi objawami, co znacznie utrudnia diagnozę. W pracy przedstawiono przypadek zapalenia mięśnia sercowego u 39-letniego mężczyzny z zakażeniem *Salmonella paratyphi C*. Zakażenia salmonellą są rzadką przyczyną zapalenia mięśnia sercowego, ale zawsze powinny być brane pod uwagę w przypadkach z podejrzeniem *myocarditis* w przypadku braku dowodów na etiologię wirusową.

Słowa kluczowe: zapalenie mięśnia sercowego, zakażenie *Salmonella paratyphi C*

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 606–609

Wstęp

Uszkodzenie mięśnia sercowego o etiologii innej niż niedokrwienność może wystąpić wtórnie do wielu chorób serca, między innymi takich jak zapalenie mięśnia sercowego, lub też może być związane ze stanami pozasercowymi. U chorych ze zwiększonym stężeniem troponiny sercowej (cTn, *cardiac troponin*) klinicyści muszą dokonywać różnicowania, czy wystąpiło uszkodzenie mięśnia sercowego o etiologii innej niż niedokrwienność, czy też jeden z podtypów zawału serca. Jeżeli nie ma danych przemawiających za występowaniem niedokrwienia mięśnia sercowego, to należy rozpoznać uszkodzenie mięśnia sercowego. Zgodnie z czwartą uniwersalną definicją zawału serca [1] (2018 r.) uszkodzenie mięśnia sercowego definiuje się jako wykrycie zwiększonego stężenia cTn we krwi

powyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych na poziomie 99. centyla.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjenta z zapaleniem mięśnia sercowego, które wystąpiło wcześniej w przebiegu zakażenia *Salmonella paratyphi C*.

Opis przypadku

Uprzednio zdrowy 39-letni mężczyzna został przyjęty do szpitala z powodu wodnistej biegunki (bez domieszki krwi), gorączki wynoszącej 39 °C oraz dreszczy utrzymujących się od 2 dni. Objawom tym towarzyszyły bóle stawowo-mięśniowe. Podczas przyjęcia chory nie zgłaszał dolegliwości w obrębie klatki piersiowej. Trzy dni przed hospitalizacją pacjent uczestniczył w przyjęciu – 2 osoby z tej uroczystości hospitalizowano w tym samym czasie na oddziale chorób

Tabela 1. Dynamika zmian stężeń troponiny T i frakcji sercowej kinazy kreatynowej (CK-MB, *creatine kinase myocardial bound*) zależnie od czasu

Parametr	Godzina			
	18:00	20:00	22:00	10:00 (następnego dnia)
Stężenie CK-MB [ng/ml]	16,1	12,47	16,47	47,41
Stężenie troponiny T [ng/ml]	0,22	0,205	0,305	0,835

zakaźnych z powodu podobnych objawów. Mężczyzna był otyły (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] 38,7 kg/m²), negował choroby przewlekłe i nie przyjmował na stałe żadnych leków.

W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu do szpitala ciśnienie tętnicze wynosiło 150/106 mm Hg, częstość rytmu serca – 81/min, a temperatura ciała – 38,9°C. W badaniu serca nie stwierdzono nieprawidłowości. W badaniu układu oddechowego, jamy brzusznej i układu mięśniowo-szkieletowego także nie stwierdzono odstępstw od normy. Zlecono również posiew kału w kierunku diagnostyki chorób zakaźnych jelit.

W badaniach laboratoryjnych obserwowano zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*) do 1516 j./l oraz podwyższone stężenie frakcji sercowej kinazy kreatynowej (CK-MB, *creatine kinase myocardial bound*) (wartość referencyjna do 6,73 ng/ml). Odnotowano również zwiększone wartości cTn (wartość referencyjna do 0,1 ng/ml) oraz białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) do 263,21 mg/l (norma do 5 mg/l). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 1.

W elektrokardiogramie (EKG) zarejestrowano patologiczne załamki Q w odprowadzeniach znad ściany dolnej, uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach I, aVL, V2 i V3 oraz ujemny załamek T w odprowadzeniu III (ryc. 1). W badaniu echokardiograficznym uwidoczono niewielkie odcinkowe zaburzenia kurczliwości mięśnia lewej komory (w obrębie ściany tylnej) z frakcją wyrzutową (EF, *ejection fraction*) 55%.

Z powodu podejrzenia zakaźnej biegunki rozpoczęto leczenie ceftriaksonem, a z powodu objawów kardiologicznych – bisoprololem oraz peryndoprylem. Ze względu na podejrzenie ostrego zespołu wieńcowego wykonano badanie koronarograficzne, w którym wykazano brak zmian w obrazie naczyń wieńcowych. Leczenie farmakologiczne kontynuowano na oddziale chorób zakaźnych. W trakcie hospitalizacji obserwowano poprawę stanu pacjenta, normalizację wskaźników sercowych i ostatecznie rozpoznano zakażenie *Salmonella paratyphi C*.

Dyskusja

Zapalenie mięśnia sercowego jest zdefiniowane jako proces zapalny w zakresie miokardium. Badania pośmiertne dowodzą, że zapalenie mięśnia sercowego to jedna z głównych

przyczyn niewyjaśnionych nagłych zgonów u młodych osób dorosłych (20% przypadków). Obraz kliniczny obejmujące zwykle wiele niespecyficznych objawów, które utrudniają i opóźniają postawienie diagnozy. Trudności w rozpoznaniu zapalenia mięśnia sercowego wynikają również z różnego nasilenia dolegliwości. Przebieg choroby może być bezobjawowy, ale może ona także prowadzić do wstrząsu kardiogenego czy nawet zgonu [2].

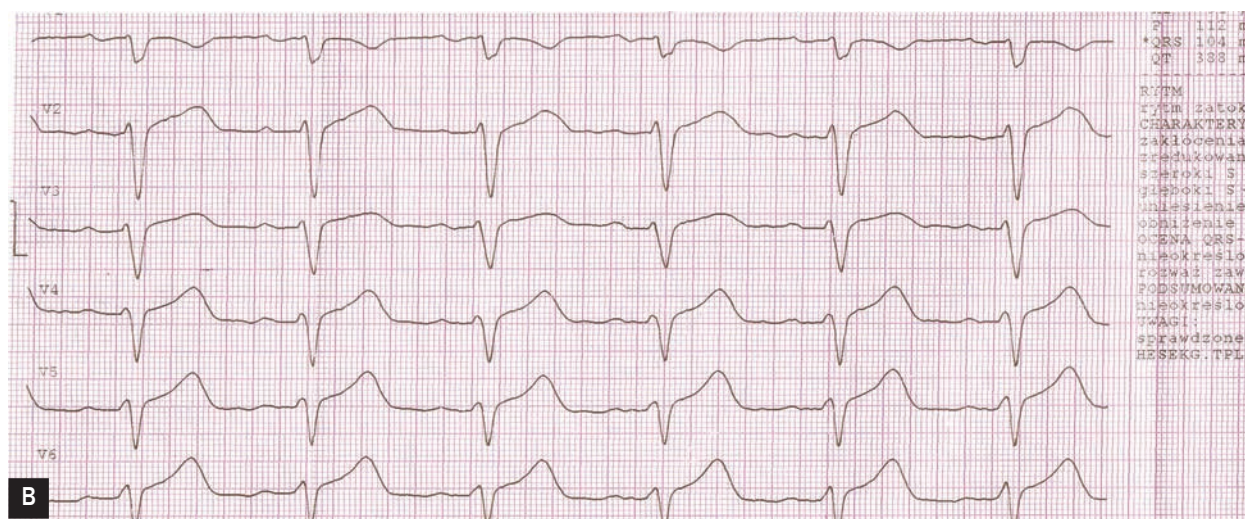
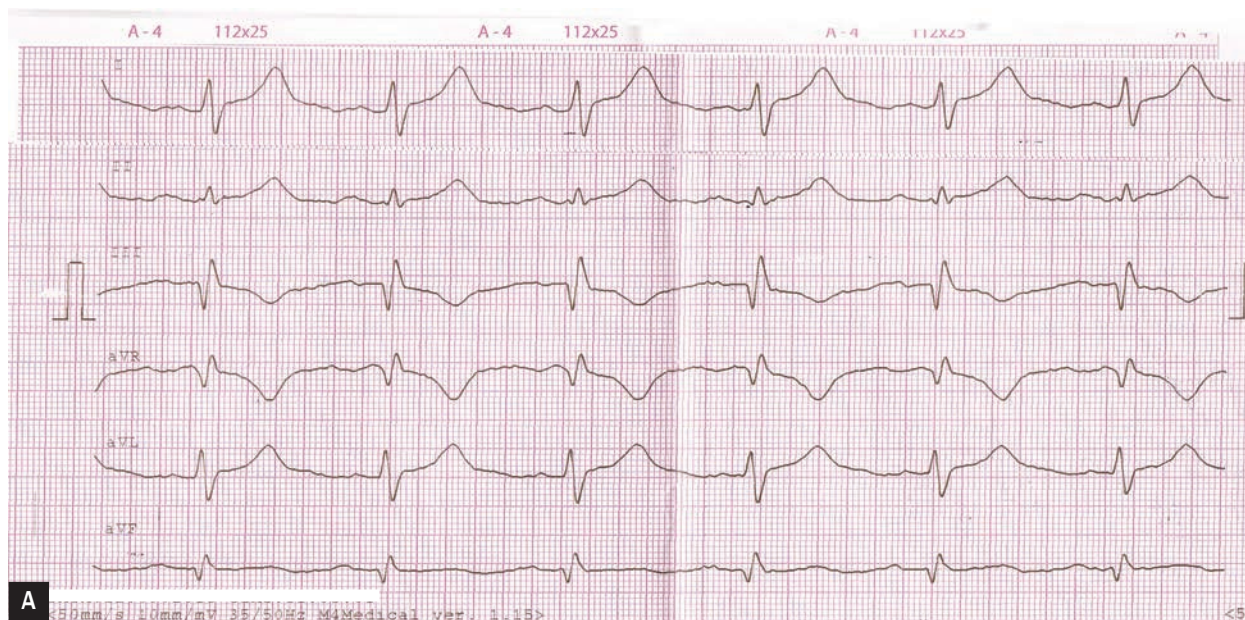
Patogeneza *myocarditis* nie została w pełni poznana. W badaniach naukowych sugeruje się rolę testosteronu, odporności nieswoistej oraz cytokin prozapalnych w rozwoju stanu zapalnego oraz podatności na niewydolność serca [3].

W przebiegu choroby u pacjentów mogą występować zmiany w zapisie EKG, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca oraz wstrząs kardiogeny. Zapalenie mięśnia sercowego może współistnieć z innymi pozornie niezwiązanymi scenariuszami klinicznymi, zwłaszcza zapaleniem żołądka i jelit, jak w opisywanym przypadku [4].

Najczęstszą przyczyną zapalenia mięśnia sercowego są infekcje wirusowe; najpowszechniejszym czynnikiem etiologicznym pozostaje obecnie parwowirus B19. Zakażenia salmonellą są rzadką przyczyną zapalenia mięśnia sercowego, ale zawsze powinny być brane pod uwagę w przypadkach podejrzenia *myocarditis*, jeśli brakuje dowodów na etiologię wirusową [3].

Ponieważ zapalenie mięśnia sercowego cechuje znaczna liczba objawów klinicznych, to „złotym standardem” przy stawianiu ostatecznej diagnozy pozostaje biopsja endomiokardialna. Prawidłowe przeprowadzenie biopsji sprawia liczne trudności; błędy w pobieraniu bioptatów, zmienność interpretacji, powikłania związane z procedurą i niska czułość badania (10–22%) ograniczają jej przydatność w praktyce [3]. W opisywanym przypadku nie stwierdzono wskazania do wykonania biopsji endomiokardialnej, ponieważ objawy i wyniki badań nie sugerowały innych przyczyn niż zakażenie salmonellą.

Duży kontrast tkankowy i rozdzielczość rezonansu magnetycznego serca (MRI, *magnetic resonance imaging*) umożliwiają dokładną ocenę budowy i czynności mięśnia sercowego. Rezonans magnetyczny umożliwi również wykrywanie obecności i rozległości obrzęku/zapalenia w mięśniu sercowym, co pozwala na odróżnianie ostrego i przewlekłego uszkodzenia mięśnia sercowego. U pacjentów z możliwym ostrym bólem zamostkowym, ale bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, MRI może



Rycina 1A, B. Zapis elektrokardiograficzny pacjenta z 2. dnia pobytu w szpitalu w momencie najbardziej zwiększonych stężeń markerów uszkodzenia mięśnia sercowego

ułatwić rozpoznawanie alternatywnych stanów, takich jak zapalenie mięśnia sercowego, zespół takotsubo, zawał w mechanizmie zatorowym lub zawał serca z samoistną rekanalizacją [5].

Wyniki systematycznego przeglądu opublikowanych przypadków wskazują, że zapalenie mięśnia sercowego występuje głównie u młodych dorosłych i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Początkowe podejście diagnostyczne jest podobne jak w przypadku zapalenia mięśnia sercowego z powodu innych etiologii i obejmuje EKG, echokardiografię

i koronarografię. Po rozpoznaniu pacjenci powinni oprócz antybiotyków otrzymywać leczenie wspomagające mięsień sercowy. Śmiertelność wydaje się wysoka, podobnie jak w przypadku wszystkich bakteryjnych zapaleń mięśnia sercowego, a przyjmowanie na oddział intensywnej opieki medycznej (OIOM) jest uzasadnione w wielu przypadkach [6].

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów

Abstract

Myocarditis related to bacterial gastroenteritis is rare, especially in immunocompetent persons. The clinical course of the disease is characterised by non-specific, sparse symptoms, which greatly impedes diagnosis. This paper presents a case of myocarditis in a 39 year-old man with a *Salmonella paratyphi C* infection. Salmonella infections rarely cause myocarditis, but they should always be considered in cases where myocarditis is suspected and there is no evidence of a viral aetiology.

Key words: myocarditis, *Salmonella paratyphi*

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 606–609

Piśmiennictwo

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, ESC Scientific Document Group, Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(18): 2231–2264, doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038, indexed in Pubmed: 30153967.
2. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2000; 343(19): 1388–1398, doi: 10.1056/NEJM200011093431908, indexed in Pubmed: 11070105.
3. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009; 360(15): 1526–1538, doi: 10.1056/NEJMra0800028, indexed in Pubmed: 19357408.
4. Childs L, Gupta S. Salmonella enteritidis induced myocarditis in a 16-year-old girl. *BMJ Case Rep.* 2012; 2012: pii: bcr2012007628, doi: 10.1136/bcr-2012-007628, indexed in Pubmed: 23188875.
5. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, et al. Coronary CT angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins: randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(1): 16–26, doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.045, indexed in Pubmed: 26764061.
6. Villablanca P, Mohananeey D, Meier G, et al. Salmonella Berta myocarditis: case report and systematic review of non-typhoid Salmonella myocarditis. *World J Cardiol.* 2015; 7(12): 931–937, doi: 10.4330/wjc.v7.i12.931, indexed in Pubmed: 26730299.

Myocarditis related to *Salmonella paratyphi C* infection

Zapalenie mięśnia sercowego związane z zakażeniem *Salmonella paratyphi C*

Jakub Włodarczyk¹ , Piotr Koprowicz¹ , Małgorzata Kurpesa² , Jarosław D. Kasprzak² ,
Anetta Bartczak³, Zbigniew Deroń³, Tomasz Rechciński² 

¹Student Research Society at the Clinic of Cardiology of the Chair of Cardiology of the Medical University of Lodz, Poland

²Clinic of Cardiology of the Chair of Cardiology of the Medical University of Lodz, Poland

³Department for Communicable Diseases, Observation and Hepatic Diseases of the Dr Wł. Biegański
Regional Specialist Hospital in Lodz, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Włodarczyk J, Koprowicz P, Kurpesa M, et al. Zapalenie mięśnia sercowego związane z zakażeniem *Salmonella paratyphi C*. Folia Cardiol. 2019; 14(6): 606–609. DOI: 10.5603/FC.2019.0113. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

Myocarditis related to bacterial gastroenteritis is rare, especially in immunocompetent persons. The clinical course of the disease is characterised by non-specific, sparse symptoms, which greatly impedes diagnosis. This paper presents a case of myocarditis in a 39 year-old man with a *Salmonella paratyphi C* infection. *Salmonella* infections rarely cause myocarditis, but they should always be considered in cases where myocarditis is suspected and there is no evidence of a viral aetiology.

Key words: myocarditis, *Salmonella paratyphi C* infection

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 610–613

Introduction

Non-ischaemic myocardial injury may occur secondarily to a wide variety of cardiac diseases including myocarditis, or may be related to non-cardiac conditions. In patients with elevated cardiac troponin (cTn) levels, clinicians must differentiate between a non-ischaemic myocardial injury and one of the subtypes of myocardial infarction. If there is no data that would suggest myocardial ischaemia, myocardial injury should be diagnosed. According to the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction [1] (2018), myocardial injury is defined as detection of an elevated blood cTn value above the 99th percentile upper reference limit.

This paper presents the case of a patient with myocarditis which occurred early in the course of a *Salmonella paratyphi C* infection.

Case report

A previously healthy 39 year-old man was admitted to the hospital due to watery (bloodless) diarrhoea, a fever of 39 °C, and chills which had been persisting for two days. These symptoms were accompanied by muscle and joint pains. On admission, the patient did not report any symptoms in the chest area. Three days before being admitted to the hospital, the patient had gone to a party – two persons who also took part in this celebration were hospitalised at the Department of Communicable Diseases at the same time and due to similar symptoms. The man was obese [body mass index (BMI) of 38.7 kg/m²], denied having any chronic diseases, and was not taking any drugs on a permanent basis.

Table 1. Dynamics of changes in troponin T and creatine kinase myocardial bound (CK-MB) levels over time

Parameter	Time			
	6pm	8pm	10pm	10am (the following day)
CK-MB concentration [ng/mL]	16.1	12.47	16.47	47.41
Troponin T concentration [ng/mL]	0.22	0.205	0.305	0.835

During examination performed on admission to the hospital, the patient had blood pressure of 150/106 mm Hg, heart rate of 81/min, and body temperature of 38.9°C. No irregularities were found during cardiac examination. No deviations from the norm were found during respiratory, abdominal or musculoskeletal examinations. Stool culture was also performed in order to diagnose any communicable gastrointestinal diseases.

Laboratory tests revealed an increased activity of creatine kinase (CK), up to 1,516 IU/L, as well as elevated concentration of the creatine kinase myocardial bound (CK-MB) (reference value max. 6.73 ng/mL). Furthermore, increased values of troponin T (reference value max. 0.1 ng/mL) and C-reactive protein (CRP), the latter up to 263.31 mg/L (normal value max. 5 mg/L), were also observed. Detailed results are presented in Table 1.

Electrocardiogram (ECG) recorded pathological Q waves in inferior wall leads, ST segment elevation in I, aVL, V2 and V3 leads, and an inverted T wave in III lead (Figure 1). Echocardiogram revealed a mild segmental left ventricular systolic dysfunction (within the posterior wall), with an ejection fraction (EF) of 55%.

As infectious diarrhoea was suspected, ceftriaxone treatment was commenced, while cardiac symptoms led to administration of bisoprolol and perindopril. Coronary angiography was performed due to suspected acute coronary syndrome, but showed no changes in the coronary arterial image. Pharmacological treatment was continued at the Department of Communicable Diseases. During hospitalisation, the condition of the patient gradually improved and cardiac indicators returned to normal; ultimately, *Salmonella paratyphi C* infection was diagnosed.

Discussion

Myocarditis is defined as an inflammatory process within the myocardium. Postmortem examinations reveal that myocarditis is one of the main causes of unexplained deaths in young adults (20% of cases). The clinical picture typically involves multiple non-specific symptoms, which hinders diagnosis. Difficulties in diagnosing myocarditis also stem from varied intensification of symptoms. The

course of the disease may be asymptomatic, but it can also lead to cardiogenic shock or even death [2].

The pathogenesis of myocarditis is not fully understood. Studies suggest that testosterone, non-specific immunity, and pro-inflammatory cytokines play a role in the development of the inflammatory condition and a predisposition towards heart failure [3].

During the course of the disease, patients may exhibit changes in ECG records, abnormal heart rhythms, congestive heart failure and cardiogenic shock. Myocarditis can coexist with other, seemingly unrelated, clinical scenarios, especially gastroenteritis as in the described case [4].

Viral infections are the most common cause of myocarditis; currently, parvovirus B19 remains the most common aetiological factor. Salmonella infections rarely cause myocarditis, but they should always be considered in cases where myocarditis is suspected and there is no evidence of a viral aetiology [3].

As myocarditis is characterised by a large number of clinical symptoms, endomyocardial biopsy remains the 'gold standard' in making a final diagnosis. However, correct performance of such a biopsy is difficult; errors in sample collection, variability of interpretation, complications related to the procedure, and low sensitivity of the test (10–22%) all limit its usefulness in practice [3]. In the described case, performance of an endomyocardial biopsy was not indicated, as symptoms and test results did not suggest any causes other than salmonella infection.

Large tissue contrast and resolution of magnetic resonance imaging (MRI) of the heart enable precise assessment of the structure and function of the myocardium. Magnetic resonance also allows for detection of the presence and extent of myocardial oedema/inflammation, which makes it possible to differentiate between acute and chronic myocardial injury. For patients who may experience acute retrosternal pain, but exhibit no significant narrowing of coronary arteries, MRI can facilitate diagnosis of alternative conditions, such as myocarditis, takotsubo cardiomyopathy, embolic infarction, or myocardial infarction with spontaneous recanalisation [5].

A systematic review of published cases indicates that myocarditis occurs mainly in young adults and entails an

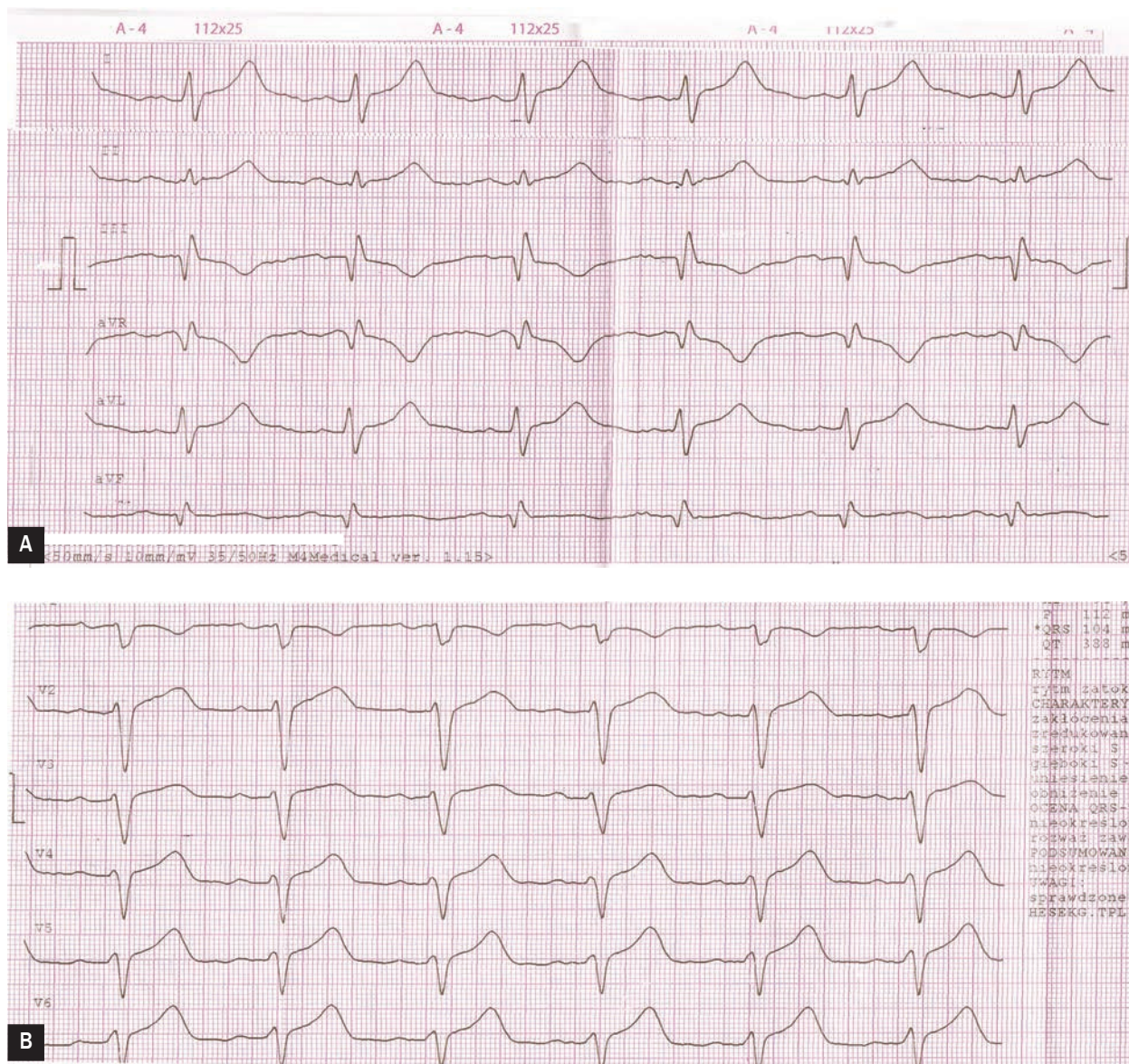


Figure 1A, B. Electrocardiogram of the patient from the second day of stay in the hospital, when the myocardial injury marker levels were at their highest

unfavourable prognosis. The initial diagnostic approach is similar to the approach taken for myocarditis of other aetiologies: ECG, echocardiography and coronary angiography. After diagnosis, patients should, apart from antibiotics, also receive treatment which supports the myocardium. Much like in all cases of bacterial myocarditis, the mortality rate

seems high, and in many cases admittance to an intensive care unit (ICU) is justified [6].

Conflict of interest

The authors report no conflict of interest

Streszczenie

Zapalenie mięśnia sercowego związane z bakteryjnym zapaleniem jelita występuje rzadko, zwłaszcza u osób immunokompetentnych. Przebieg kliniczny choroby charakteryzuje się niespecyficznymi, skąpyimi objawami, co znacznie utrudnia diagnozę. W pracy przedstawiono przypadek zapalenia mięśnia sercowego u 39-letniego mężczyzny z zakażeniem *Salmonella paratyphi C*. Zakażenia salmonellą są rzadką przyczyną zapalenia mięśnia sercowego, ale zawsze powinny być brane pod uwagę w przypadkach z podejrzeniem *myocarditis* w przypadku braku dowodów na etiologię wirusową.

Słowa kluczowe: zapalenie mięśnia sercowego, zakażenie *Salmonella paratyphi C*











Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 610–613

Piśmiennictwo

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, ESC Scientific Document Group, Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(18): 2231–2264, doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038, indexed in Pubmed: 30153967.
2. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2000; 343(19): 1388–1398, doi: 10.1056/NEJM200011093431908, indexed in Pubmed: 11070105.
3. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009; 360(15): 1526–1538, doi: 10.1056/NEJMra0800028, indexed in Pubmed: 19357408.
4. Childs L, Gupta S. Salmonella enteritidis induced myocarditis in a 16-year-old girl. *BMJ Case Rep.* 2012; 2012: pii: bcr2012007628, doi: 10.1136/bcr-2012-007628, indexed in Pubmed: 23188875.
5. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, et al. Coronary CT angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins: randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(1): 16–26, doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.045, indexed in Pubmed: 26764061.
6. Villablanca P, Mohanany D, Meier G, et al. Salmonella Berta myocarditis: case report and systematic review of non-typhoid Salmonella myocarditis. *World J Cardiol.* 2015; 7(12): 931–937, doi: 10.4330/wjc.v7.i12.931, indexed in Pubmed: 26730299.

Udar niedokrwienny mózgu leczony trombolitycznie jako pierwsza manifestacja śluzaka lewego przedsionka

Thrombolitically treated ischaemic stroke as first manifestation of left atrial myxoma

Barbara Zając^{1,2} , Ewa Szymczyk¹ , Daniel Steter² , Michał Domagała² ,
Tomasz Kaszczyński² , Arkadiusz Ammer² , Paulina Wejner-Mik¹ , Piotr Lipiec¹ ,
Grzegorz Religa² , Jarosław D. Kasprzak¹ 

¹Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Oddział Kardiochirurgii Szpitala im. Wł. Biegańskiego w Łodzi

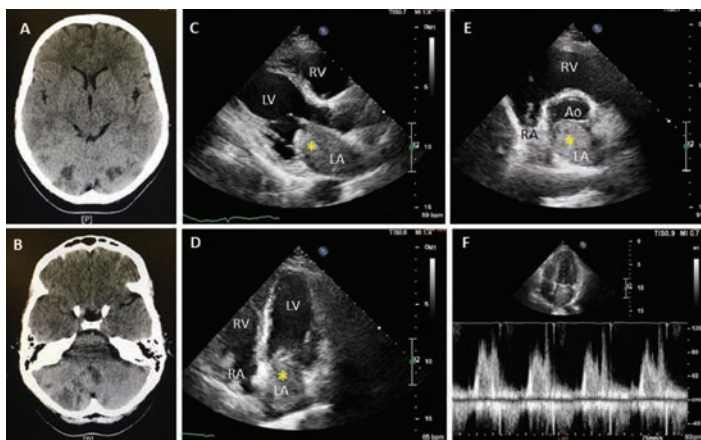
Pacjentkę 46-letnią, wcześniej niezgłaszającą problemów zdrowotnych, przyjęto na oddział neurologii z powodu nagłego wystąpienia afazji i niedowładu prawej kończyny górnej. W szczegółowym badaniu neurologicznym stwierdzono: brak kontaktu słowno-logicznego, afazję mieszaną z przewagą ruchowej, niedowład prawej kończyny górnej 3/5. W badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) głowy wykonanym tuż przy przyjęciu nie wykazano krwawienia śródczaszkowego ani świeżych zmian niedokrwiennych. W badaniu angio-CT tętnic domózgowych i wewnątrzmoźgowych naczynia pozostawały bez uchwytnych zwężeń. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia trombolitycznego; w sumie otrzymała 75 mg alteplazy. W kontrolnym badaniu CT uwidoczniło rozszanie, zlokalizowane nad- i podnamiotowo zmiany o charakterze niedokrwiennym (ryc. 1A, B). W wywiadzie nie było uchwytnych czynników ryzyka chorób naczyniowych. Wykonano również badania laboratoryjne w kierunku czynników ryzyka „młodego udaru” (aktywność w osoczu białek C i S, fibrynogenu, homocysteiny oraz antytrombiny III); wszystkie wyniki mieściły się w normie.

Diagnostyce poszerzono o przekłatkowe badanie echokardiograficzne (TTE, *transthoracic echocardiography*), w którym w jamie lewego przedsionka (LA, *left atrial*) zobrazowano dodatkową, hiperechogeniczną strukturę o wymiarach 50 × 35 mm, o nierównych brzegach i niejednorodnej echoogeniczności, silnie ruchomą, blokującą ujście zastawki mitralnej, z szypułką w okolicy dołu owalnego (ryc. 1C–F). Ponadto stwierdzono dobrą, symetryczną kurczliwość lewej komory z frakcją wyrzutową 60% oraz prawidłową funkcję skurczową prawej komory.

Ze względu na obraz echokardiograficzny pacjentkę przekazano na oddział kardiochirurgii w celu leczenia operacyjnego guza LA w trybie pilnym. Operację wykonano w krążeniu pozaustrojowym, z zastosowaniem kardioplegii. Śródoperacyjnie po otwarciu LA uwidoczniło galaretowaty guz obleczony błyszczącą błoną, przyrośnięty szypułką do tkanek przegrody międzyprzedsionkowej (IAS, *interatrial septal*). Aby umożliwić całkowite usunięcie guza z szypułką, konieczne było usunięcie IAS; ubytek po usuniętej przegrodzie zaszyto szwem prolonowym. W badaniu histopatologicznym rozpoznano *cardiac myxoma*. W kontrolnym badaniu TTE potwierdzono dobry efekt zabiegu. Pacjentkę w dobrym stanie ogólnym wypisano do domu w 9. dobie po operacji z zaleceniami okresowej kontroli w poradniach kardiologicznej i neurologicznej.

Śluzak jest najczęstszym pierwotnym łagodnym nowotworem serca. Częściej występuje u kobiet, głównie w 3.–6. dekadzie życia. Najczęściej jest umiejscowiony w LA, w łączności z IAS, z szypułką w okolicy dołu owalnego. Charakteryzuje się niejednorodną echoogenicznością z obszarami przejaśnień i zwapnień. Śluzak rośnie stosunkowo szybko i może być przyczyną niewydolności serca, zaburzeń rytmu, incydentów zatorowych czy uogólnionej reakcji zapalnej. Istotne znaczenie w ustalaniu rozpoznania ma TTE. Leczeniem z wyboru jest całkowite usunięcie guza podczas operacji kardiochirurgicznej.











Przedstawiony opis przypadku ukazuje początkowo bezobjawowy rozwój śluzaka u młodej osoby dorosłej nieobciążonej czynnikami ryzyka „młodego udaru” czy chorób naczyniowych, którego pierwszym objawem był udar niedokrwienny mózgu. Należy podkreślić istotną rolę zastosowanego leczenia trombolitycznego z dobrym efektem w udarze mózgu o tej etiologii. Badanie TTE miało zasadnicze znaczenie w rozpoznaniu przyczyny udaru mózgu. Uwagę zwraca również fakt, że operację kardiochirurgiczną wykonuje się w takich przypadkach w trybie pilnym, ze względu na wysokie ryzyko kolejnych powikłań zatorowych oraz obliterację przez guz ujścia przedsionkowo-komorowego.



Rycina 1A–B. Badanie tomografii komputerowej głowy – obszary o obniżonej gęstości w obu półkulach mózgu, większe w prawej półkuli, w głowie lewego jądra ogoniastego oraz drobna zmiana hipodensyjna podkorowo na lewym pograniczu czołowo-ciemieniowym; **C.** Przekłatkowe badanie echokardiograficzne, projekcja przymostkowa w osi długiej – dodatkowa masa w jamie lewego przedsionka (LA, *left atrial*) wnikająca w ujście zastawki mitralnej; **D.** Przekłatkowe badanie echokardiograficzne, projekcja koniuszkowa czterojamowa – dodatkowa, hiperechogeniczna struktura w jamie LA o nierównych brzegach i niejednorodnej echoogeniczności, wnikająca w ujście zastawki mitralnej, z szypułką w okolicy dołu owalnego (oznaczona gwiazdką); **E.** Przekłatkowe badanie echokardiograficzne, projekcja przymostkowa w osi krótkiej na poziomie wielkich naczyń; **F.** Przekłatkowe badanie echokardiograficzne, tryb doplera pulsacyjnego – przepływ przez zastawkę mitralną; RV (*right ventricle*) – prawa komora; LV (*left ventricle*) – lewa komora; RA (*right atrium*) – prawy przedsionek; Ao – aorta

Thrombolitically treated ischaemic stroke as first manifestation of left atrial myxoma

Udar niedokrwienny mózgu leczony trombolitycznie
jako pierwsza manifestacja śluzaka lewego przedsionka

Barbara Zając^{1,2} , Ewa Szymczyk¹ , Daniel Steter² , Michał Domagała² ,
Tomasz Kaszczyński² , Arkadiusz Ammer² , Paulina Wejner-Mik¹ , Piotr Lipiec¹ ,
Grzegorz Religa² , Jarosław D. Kasprzak¹ 

¹Chair and Clinic of Cardiology of the Medical University of Lodz, Poland

²Department of Cardiac Surgery of the W. Biegański Hospital in Lodz, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Zając B, Szymczyk E, Steter D, et al. Udar niedokrwienny mózgu leczony trombolitycznie jako pierwsza manifestacja śluzaka lewego przedsionka. *Folia Cardiol.* 2019; 14(6): 614. DOI: 10.5603/FC.2019.0114. Należy cytować wersję pierwotną

A 46 year-old patient, who had previously not reported any health problems, was admitted to the department of neurology due to a sudden onset of aphasia and upper right limb paresis. Detailed neurological examination ascertained: no verbal or mental responsiveness, mixed, predominantly motor, aphasia, 3/5 upper right limb paresis. Computed tomography (CT) of the head, performed immediately after admission, revealed no intracranial haemorrhage or fresh ischaemic lesions. CT angiography of brain-supplying and intracerebral arteries showed no discernible narrowing of the vessels. The patient was qualified for thrombolytic therapy; in total, she was administered 75 mg of alteplase. Follow-up CT examination revealed disseminated, supratentorially and infratentorially localised ischaemic lesions (Figure 1A, B). Her history identified no risk factors for vascular diseases. Laboratory tests for suspected "young stroke" risk factors (*i.e.* activity of C and S proteins, fibrinogen, homocysteine and antithrombin III in the plasma) were also performed; all results were within acceptable limits.

Diagnostic procedure was expanded to include transthoracic echocardiography (TTE), which imaged an additional 50 × 35 mm hyperechogenic structure in the left atrium (LA) chamber, with uneven edges and non-uniform echogenicity, strongly mobile, blocking the mitral valve orifice, with pedicle in the vicinity of the fossa ovalis (Figure 1C–F). Moreover, the examination indicated good, symmetrical left ventricular systolic function with an ejection fraction of 60%, and good right ventricular systolic function.

Due to the results of the echocardiogram, the patient was transferred to the cardiac surgery department for urgent surgical treatment of the LA tumour. The procedure was performed with extracorporeal circulation, using cardioplegia. During the surgery, after the LA was opened, a gelatinous tumour surrounded by a glossy film, connected to the tissues of the interatrial septum (IAS) via a pedicle, was revealed. Complete removal of the tumour along with the pedicle necessitated removal of the IAS; the cavity after the removed septum was closed with a prolene suture.

Histopathological examination led to a diagnosis of cardiac myxoma. Follow-up TTE examination confirmed the positive result of the procedure. On the ninth day after surgery, the patient was discharged in a good overall condition, with the recommendation of periodic checkups in the cardiology and neurology departments.

Myxoma is the most common primary benign tumour of the heart. It occurs more frequently in women, mainly in their third, fourth, fifth and sixth decades. It is typically located in the LA, in contact with the IAS, with pedicle in the vicinity of the fossa ovalis. It is characterised by non-uniform echogenicity, with areas of increased transparency and calcification. A myxoma grows fairly quickly and can cause heart failure, arrhythmia, embolic incidents or general inflammatory response. TTE is essential in diagnosis. The treatment of choice is complete removal of the tumour via cardiac surgery.

The presented case illustrates an initially asymptomatic growth of myxoma in an adult with no risk factors for 'young stroke' or vascular diseases, which first manifested itself via an ischaemic stroke. The important role of the administered thrombolytic therapy with good results *vis-à-vis* a stroke of this aetiology should be emphasised. TTE examination was essential in diagnosing the cause of the stroke. Also noteworthy is the fact that in such cases cardiac surgery is performed as a matter of urgency due to the high risk of further embolic complications and obliteration of the atrioventricular orifice by the tumour.

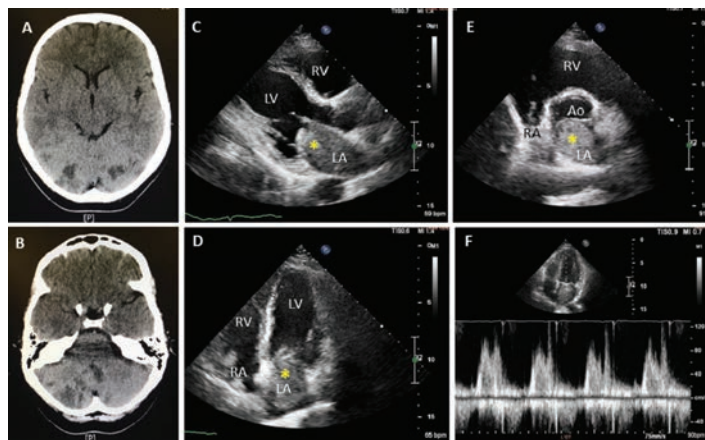


Figure 1A–B. Computed tomography of the head – areas of lowered density in both cerebellar hemispheres, larger in right hemisphere, in head of caudate nucleus, and small hypodense lesion subcortically on left frontoparietal border; **C.** Transthoracic echocardiography, parasternal long-axis view – additional mass in left atrium (LA) chamber penetrating into mitral valve orifice; **D.** Transthoracic echocardiography, apical four-chamber view – additional, hyperechogenic structure in LA chamber, with uneven edges and non-uniform echogenicity, penetrating into mitral valve orifice, with pedicle in vicinity of fossa ovalis (marked with asterisk); **E.** Transthoracic echocardiography, parasternal short-axis view, vascular level; **F.** Transthoracic echocardiography, pulsed-wave Doppler flow through mitral valve; RV – right ventricle; LV – left ventricle; RA – right atrium; Ao – aorta

Amyloidoza serca – właściwe rozpoznanie i nowe terapie na horyzoncie

Cardiac amyloidosis – state-of-the-art diagnosis and emerging therapies

Katarzyna Holcman¹ , Magdalena Kostkiewicz^{1,2} , Piotr Podolec^{1,2} , Paweł Rubiś¹ 

¹Oddział Kliniczny Chorób Serca i Naczyń Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum*,
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

²Zakład Medycyny Nuklearnej Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II

Streszczenie

Amyloidoza serca (CA), uważana w przeszłości za chorobę rzadką, obecnie jest coraz częściej rozpoznawana dzięki zwiększonej świadomości klinicznej oraz dostępnym zaawansowanym metodom diagnostycznym. Może ona występować zaskakująco często w szczególnych populacjach pacjentów – wśród osób z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, jako fenokopia kardiomiopatii przerostowej oraz wśród starszych pacjentów z ciężką stenozą aortalną. Kluczową rolę w patogenezie amyloidozy odgrywa odkładanie się w macierzy pozakomórkowej tkanek i narządów depozytów nieprawidłowo sfałdowanych, nierozpuszczalnych białek. Mimo dużej liczby patogennych cząsteczek, to dwa ich rodzaje odpowiadają za ponad 95% przypadków CA – amyloidozę łańcuchów lekkich immunoglobulin (AL) i amyloidozę transtyretynową (ATTR). Niedawna zmiana paradygmatu w diagnozowaniu CA bez konieczności wykonywania biopsji endomiokardialnej dokonała się wraz z postępem technologicznym w obrazowaniu i rozwoju nowych protokołów badania scyntygraficznego. Pozytywne obrazowanie scyntygraficzne z użyciem znaczników klasycznie stosowanych w obrazowaniu układu kostnego, w przypadku braku wykrywalnego białka monoklonalnego w surowicy lub moczu, pozwala na nieinwazyjną diagnozę ATTR. Wczesna identyfikacja chorych jest kluczowa w kontekście poprawy rokowania, zwłaszcza pacjentów z AL, u których postęp choroby podstawowej od czasu zajęcia serca jest dramatycznie szybki. Obserwuje się ogromny rozwój nowych leków przeznaczonych dla pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTR, która w przyszłości ma szansę stać się chorobą uleczalną. W poniższym artykule przedstawiono ostatnie postępy w diagnostyce i leczeniu CA.

Słowa kluczowe: amyloidoza, amyloidoza łańcuchów lekkich immunoglobulin, amyloidoza transtyretynowa, transtyretyna, kardiomiopatia, niewydolność serca

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 616–624

Wstęp

Amyloidoza serca (CA, *cardiac amyloidosis*), uważana w przeszłości za chorobę rzadką, jest obecnie coraz częściej rozpoznawana dzięki zwiększonej świadomości klinicznej oraz dostępnym zaawansowanym metodom

diagnostycznym. Kluczową rolę w patogenezie amyloidozy odgrywa odkładanie się w macierzy pozakomórkowej różnych tkanek i narządów depozytów nieprawidłowo sfałdowanych, nierozpuszczalnych białek. Obecnie jest znanych ponad 30 różnych białek prekursorowych, natywnych lub zmutowanych, które mogą tworzyć włókna amyloidowe

Adres do korespondencji: lek. Katarzyna Holcman, Oddział Kliniczny Chorób Serca i Naczyń, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, e-mail: katarzyna.holcman@gmail.com

i, w wyniku gromadzenia się w tkankach, prowadzić do rozwoju amyloidozy systemowej [1–3]. Mimo tak dużej liczby patogennych białek, to dwa ich rodzaje odpowiadają za ponad 95% przypadków CA – amyloidozę łańcuchów lekkich immunoglobuliny (AL, *light-chain amyloidosis*) i amyloidozę transtyretynową (ATTR, *transthyretin amyloidosis*) [4]. Pozostałe, niezwykle rzadkie typy amyloidu, które mogą powodować CA, to amyloid A, apolipoproteina AI, łańcuch ciężki i przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*). Gromadzenie się amyloidu w sercu, z jednej strony, powoduje zaburzenie gospodarki wapniowej komórki, co wiedzie do dysfunkcji mitochondriów oraz błony komórkowej, aktywacji wolnych rodników tlenu i w efekcie śmierci komórki [3, 4]. Z drugiej strony, gromadzące się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej miokardium włókna amyloidu powodują stopniowe pogarszanie funkcji rozkurczowej, a w bardziej zaawansowanych stadiach – także funkcji skurczowej, co prowadzi do powstania fenotypu kardiomiopatii przerostowej (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*) lub kardiomiopatii restrykcyjnej (RCM, *restrictive cardiomyopathy*) [5–8].

Epidemiologia i prezentacja kliniczna

Zapadalność na AL, najczęstszy podtyp amyloidozy układowej (70–80%), mieści się w granicach 1–1,5 przypadku/100 tys. osób rocznie [9]. Na chorobę najczęściej zapadają mężczyźni powyżej 65. roku życia [10]. Białko prekursorowe stanowią monoklonalne wolne łańcuchy lekkie immunoglobulin (FLC, *free light chains*) lambda lub kappa produkowane przez patologiczny rozrost plazmocytozy w szpiku kostnym [11]. Typ AL jest bardziej agresywny niż ATTR; mediana przeżycia nieleczonych chorych, u których występują objawy kardiomiopatii, wynosi mniej niż 6 miesięcy, dlatego wczesna identyfikacja tych pacjentów ma kluczowe znaczenie dla wydłużenia przeżycia [12].

Fizjologicznie syntetyzowana w wątrobie transtyretyna (TTR), znana również jako prealbumina, jest transporterem dla tyroksyny i retinolu. Nieprawidłowe sfaldowanie TTR prowadzi do amyloidogenezy. Wyróżnia się dwie postaci ATTR – nabytą ATTR typu dzikiego (ATTRwt, ATTR *wild-type*), określaną mianem amyloidozy starczej, oraz formę dziedziczną (ATTRm, ATTR *mutant*). W niedawnych doniesieniach literaturowych wykazano ryzyko częstszego występowania choroby w szczególnych populacjach pacjentów: 13% wśród osób z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*), 5% wśród chorych na HCM oraz 16% wśród pacjentów z ciężką stenozą aortalną kwalifikowanych do zabiegu przezskórnej implantacji zastawki aortalnej (TAVI, *transcatheter aortic valve implantation*) [13–15]. Amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego najczęściej dotyczy starszych mężczyzn z niewydolnością serca (HF, *heart failure*), niejednokrotnie współwystępującą

z zespołem cieśni nadgarstka i stenozą kręgosłupa lędźwiowego [16]. Dziedziczna autosomalnie dominująca postać ATTRm rozwija się na podłożu mutacji genu *TTR*. Obecnie jest znanych ponad 120 typów patogennych wariantów TTR, wykazujących zmienność etniczną i geograficzną, co przekłada się na zróżnicowany obraz kliniczny choroby oraz rokowanie. U pacjentów z ATTRm występują objawy kardiomiopatii, w zależności od typu mutacji, w 30.–50. roku życia, a w obraz kliniczny może być często wpisana polineuropatia czuciowo-ruchowa [17]. Średni czas przeżycia od rozpoznania choroby to 2–6 lat [18].

Obecnie w Polsce nie ma wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących występowania ATTR, a opublikowane doniesienia ograniczają się do niewielkiej liczby przypadków [19].

Aktualne postępowanie diagnostyczne w amyloidozie serca

Elektrokardiografia

U pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy w miarę postępu choroby może dojść do rozwoju charakterystycznym zmian w elektrokardiogramie (EKG). Występuje niskie napięcie zespołów QRS – poniżej 0,5 mV w odprowadzeniach kończynowych oraz poniżej 1,0 mV w odprowadzeniach przedsercowych. Typowe są zmiany odcinka ST-T podobne do występujących w przebiegu niedokrwienia mięśnia sercowego – o fenotypie pseudo-zawału, przy braku istotnego zwężenia naczyń wieńcowych. Niewyjaśniony przerost mięśnia lewej komory stwierdzony w badaniu echokardiograficznym, występujący równocześnie z niskim woltażem zespołów QRS w zapisie EKG, jest charakterystyczną cechą kardiomiopatii amyloidowej. Choć powyższe zjawiska elektrokardiograficzne są traktowane jako „czerwone flagi” diagnostyczne, to nie są wystarczająco czułe, aby jednoznacznie potwierdzić rozpoznanie [20]. Ponadto, w związku z procesem włóknienia ściany przedsionków i układu bodźcotwórczo-przewodzącego, obserwuje się zaburzenia przewodnictwa oraz relatywnie często (7–25%) rozwija się trzepotanie i migotanie przedsionków [21].

Echokardiografia

Badanie echokardiograficzne odgrywa niezwykle istotną rolę w diagnozowaniu CA. Na wczesnym etapie choroby w badaniu jest widoczna postępująca dysfunkcja rozkurczowa lewej komory, funkcja skurczowa jest obniżona w bardzo zaawansowanym stadium choroby. Klasyczny fenotyp CA odpowiada RCM, cechuje się zwiększoną grubością mięśnia lewej komory, niepowiększoną jamą lewej komory, rozstrzenię przedsionków, cechami podwyższonego ciśnienia napełniania. Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) obniża się z postępowaniem choroby, a także może dochodzić do przejścia HFpEF w znacznie

cięższą postać – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*). Inne cechy CA obejmują przerost prawej komory, obecność płynu w worku osierdziowym, pogrubienie przegrody międzyprzedsionkowej, pogrubienie zastawek serca oraz występowanie skrzeplin wewnątrzsercowych [17].

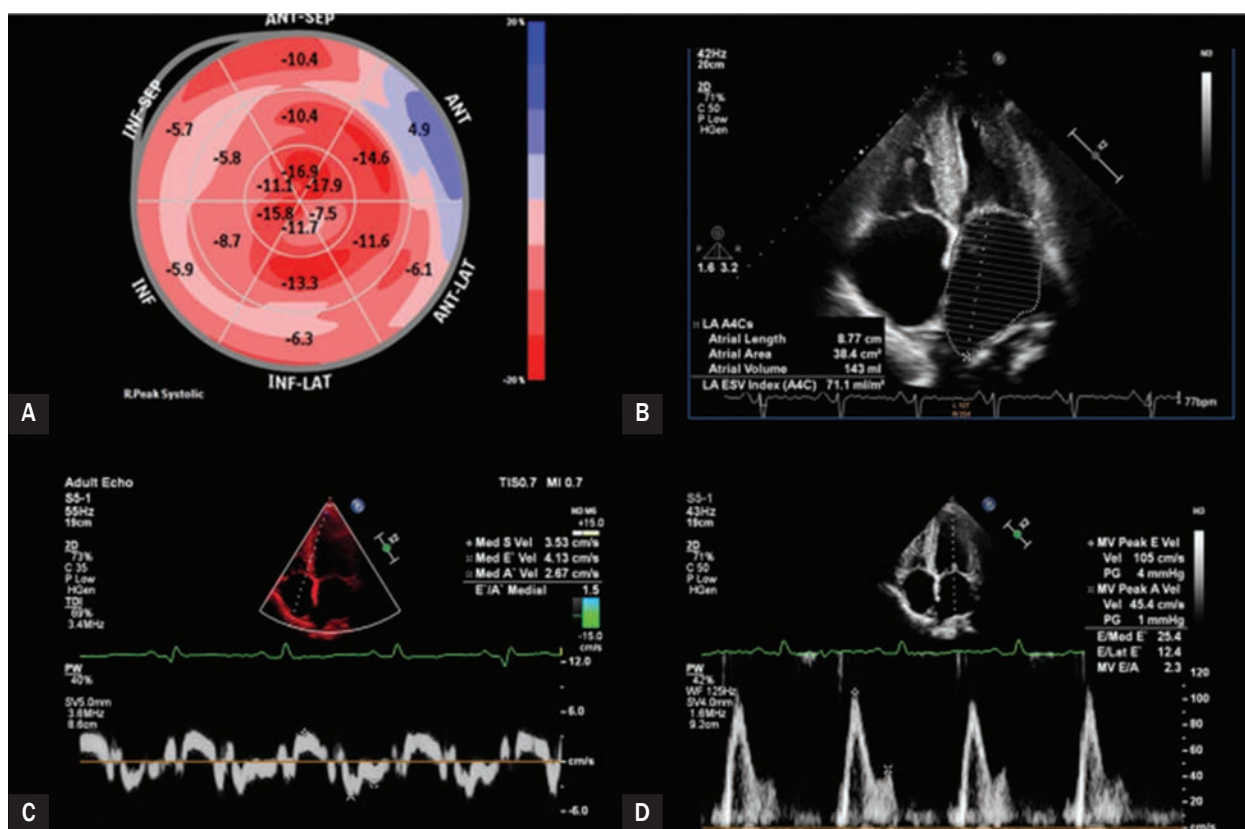
Dzięki rozwojowi zaawansowanej technologii w dziedzinie echokardiografii ocena odkształcania podłużnego (ang. *longitudinal strain*) stała się podstawowym narzędziem do oceny deformacji miokardium, które początkowo oceniano w rezonansie magnetycznym serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*). Technika śledzenia markerów akustycznych (ang. *speckle-tracking*) pozwala na ocenę globalną (GLS, *global longitudinal strain*) oraz segmentalną skracania, a względne oszczędzanie skracania segmentów koniuszkowych lewej komory uważa się za znak rozpoznawczy CA, jest to tak zwany objaw *apical sparing* (ryc. 1). Względny wierzchołkowy wskaźnik skracania podłużnego pozwala na zróżnicowanie CA z innymi przyczynami przerostu lewej komory (czułość 93% i swoistość 82%) [22].

Rezonans magnetyczny

Obrazowanie metodą CMR jest przydatnym narzędziem diagnostycznym u pacjentów z podejrzeniem CA. Typowo, poza cechami morfologicznymi serca, obserwuje się rozproszone, podwiersdziowe późne wzmocnienie gadolinu (LGE, *late gadolinium enhancement*) po podaniu środka kontrastowego. Taki obraz cechuje się doskonałą czułością, wynoszącą 93% w odniesieniu do CA, jednak nie pozwala różnicować różnych rodzajów samego amyloidu [23].

Diagnostyka radioizotopowa – nowy algorytm diagnostyczny

Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) stała się kluczową techniką w identyfikacji pacjentów z ATTR. W badaniu wykorzystuje się radioizotop technetu 99m oraz znaczniki klasycznie stosowane w badaniu kośćca: kwas 3,3-difosfano-1,2-propanodikarboksylowy (DPD, *3,3-diphosphono-1,2 propanodicarboxylic acid*), kwas metylenodifosfoniowy (MDP, *methylenediphosphonic acid*), pirofosforan (PYP,



Rycina 1. Echokardiograficzne cechy amyloidozы serca: **A.** Technika śledzenia markerów akustycznych (ang. *speckle-tracking*), widoczna zachowana funkcja skracania segmentów koniuszkowych oraz obniżona funkcja skracania segmentów podstawnych – objaw *apical sparing*; **B.** Projekcja koniuszkowa czterojamowa, widoczne klasyczne cechy amyloidozы serca – niepowiększona lewa komora, powiększenie przedsionków, pogrubienie mięśnia lewej komory, ziarnista echostruktura mięśnia; **C.** Tkankowa echokardiografia dopplerowska – niska wczesnorozkurczowa prędkość przegrodowej części pierścienia mitralnego; **D.** Przepływ przez zastawkę mitralną zarejestrowany metodą Dopplera pulsacyjnego – dysfunkcja rozkurczowa lewej komory III stopnia

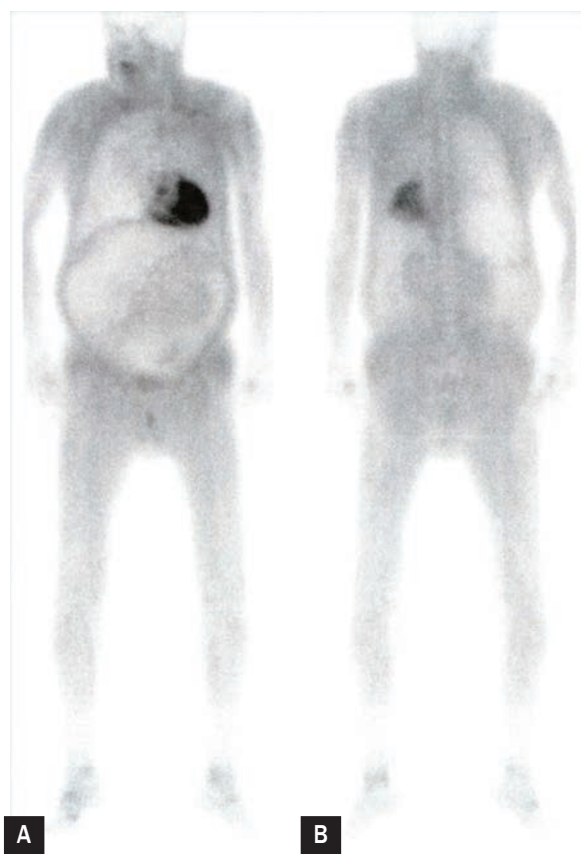
pyrophosphate). Należy podkreślić, że to badanie wykonuje się na podstawie zróżnicowanych protokołów obrazowania kości, z różnymi kryteriami diagnostycznymi, co może utrudniać bezpośrednie porównanie wyników dotychczas przeprowadzonych badań [24–27].

Wykorzystanie tej nieinwazyjnej metody w różnicowaniu sercowej amyloidozy AL i ATTR zvalidowali Perugini i wsp. [24]. Ponadto autorzy ci wprowadzili wykorzystywaną do tej pory 4-stopniową skalę opartą na ocenie wychwytu znacznika w zakresie kości, serca i tkanek miękkich (ryc. 2) [24]. W badaniu, do którego włączono 1217 pacjentów, uwzględniającym obrazowanie metodą SPECT zarówno z zastosowaniem ^{99m}Tc -PYP, jak i ^{99m}Tc -DPD, negatywny wynik wykluczał ATTR w 99% przypadków. Specyficzność pozytywnego obrazu wynosiła 86%, co wiązało się z występowaniem niewielkiego wychwytu znacznika u pacjentów z postacią AL [28]. Zaproponowano połączenie pozytywnego wyniku scyntygrafii kości z brakiem obecności białka monoklonalnego we krwi lub moczu, co wiązało się z wzrostem specyficzności do 100% [24]. Podobnie SPECT z PYP cechuje się 88-procentową czułością i specyficznością w wykrywaniu sercowej amyloidozy ATTR. Po wprowadzeniu współczynnika serce–przeciwległe płuco, przy punkcie odcięcia ponad 1,6, czułość wynosiła 91%, a swoistość 92% [29]. Obecnie wiadomo, że wychwyty znacznika w SPECT koreluje z przerostem mięśnia lewej komory obserwowanym w badaniu echokardiograficznym, ale zmiany scyntygraficzne mogą być zaobserwowane na wcześniejszym etapie choroby, kiedy grubość mięśnia nie przekracza punktu odcięcia 12 mm [30]. Opracowanie tej techniki obrazowej pozwoliło wdrożyć diagnostykę różnicową niewyjaśnionego przerostu mięśnia lewej komory w większych populacjach – w badaniu uwzględniającym 12 521 pacjentów, u których wykonano SPECT kości, częstość występowania CA oceniono na 0,36% [31].

Niedawna zmiana paradygmatu w diagnozowaniu CA dokonała się wraz z postępem technologicznym w obrazowaniu. Pozytywny wynik obrazowania SPECT kości, a konkretnie 2. lub 3. stopień wychwyty znacznika, w przypadku braku wykrywalnego białka monoklonalnego w surowicy lub moczu pozwala na nieinwazyjną diagnozę ATTR (ryc. 3) [28]. Konwencjonalna histopatologia i typowanie amyloidu są nadal niezbędne w przypadkach niespełniających takich kryteriów diagnostycznych.

Histologia

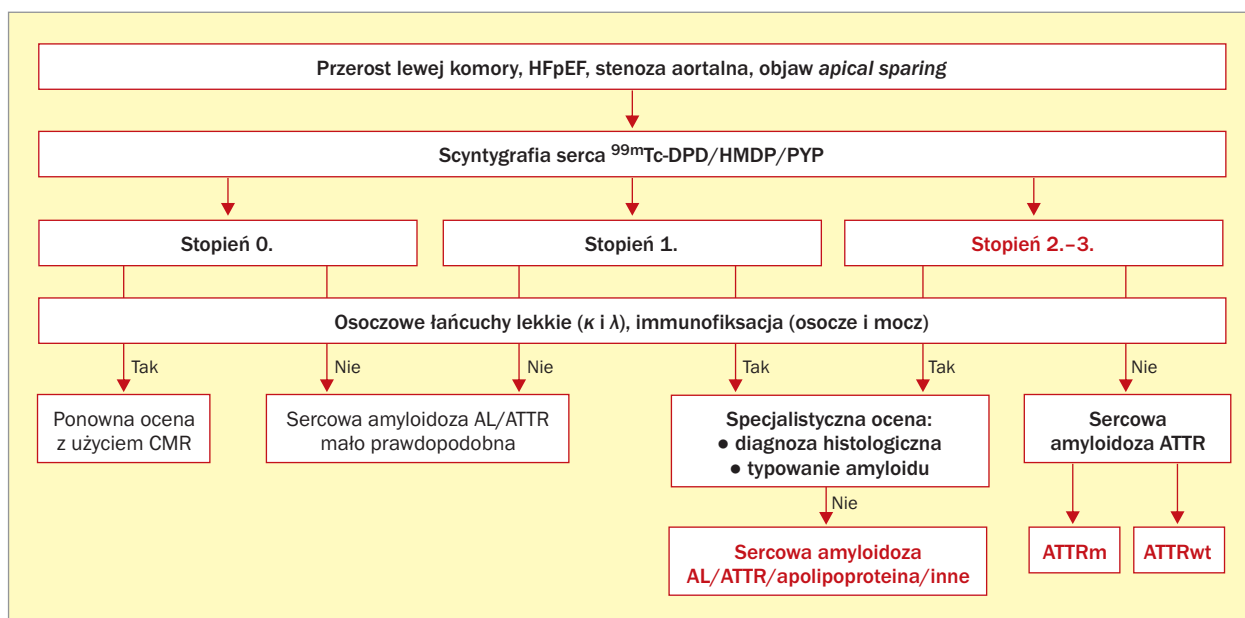
Badaniem potwierdzającym w sposób bezpośredni obecność amyloidu jest biopsja tkanki tłuszczowej brzucha; rzadziej wykonuje się biopsję innych miejsc, głównie w przypadku współistnienia objawów zajęcia tych narządów. Niska czułość aspiracji tkanki tłuszczowej z powłok brzusznych, wynosząca odpowiednio 84% w przypadku AL, 15% w przypadku ATTRwt i 45% w przypadku ATTRm, może prowadzić do opóźnienia rozpoznania [32]. Aby potwierdzić



Rycina 2A, B. Obraz badania scyntygraficznego planarnego po podaniu izotopu technetu 99m z kwasem 3,3-difosfano-1,2-propanodikarboksylowym (^{99m}Tc -DPD, *technetium-99m-3,3-diphosphono-1,2 propanodicarboxylic acid*). Uwidoczniono znacznie wzmożone gromadzenie się znacznika w stopniu 3. – silny wychwyty w rzucie serca z bardzo osłabionym lub nieobecnym sygnałem kostnym; wynik pozytywny w odniesieniu do amyloidozy transtyretynowej (ATTR, *transthyretin amyloidosis*), w tym przypadku wywołanej mutacją genu transtyretyny (TTR)

odkładanie się amyloidu w mięśniu sercowym, wykonuje się biopsję prawej komory, obecnie w coraz rzadszych przypadkach ze względu na wprowadzony algorytm diagnostyki nieinwazyjnej.

W badaniu histopatologicznym pobranego materiału amyloid wykrywa się w barwieniu czerwienią Kongo, która w charakterystyczny sposób wybarwia amyloid na czerwono. W świetle spolaryzowanym amyloid przybiera kolor jabłkowo-zielony (dwójłomność). Dalsze typowanie amyloidu można przeprowadzić na podstawie analizy struktury depozytów amyloidowych w badaniu immunohistochemicznym, spektrometrii masowej lub immunomikroskopii elektronicznej, co ma ważne znaczenie w ustalaniu rozpoznania typu amyloidozy i w konsekwencji doboru odpowiedniej terapii. Należy jednak zauważyć, że badania pozwalające na typowanie amyloidu cechują się ograniczoną dostępnością w pojedynczych pracowniach patomorfologicznych, dlatego



Rycina 3. Modyfikacja własna algorytmu nieinwazyjnej diagnostyki amyloidozы serca (na podstawie [28]); HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; ^{99m}Tc-DPD (*technetium-99m-3,3-diphosphono-1,2-propanodikarboksyloxy*) – izotop technetu 99m i kwas 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksyloxy; HMDP (*acidhydroxymethylene diphosphonate*) – hydroksymetylenodifosfonian; PYP (*pyrophosphate*) – pirofosforan; CMR (*cardiac magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny serca; AL (*light chain amyloidosis*) – amyloidozа łańcuchów lekkich; ATTR (*transthyretin amyloidosis*) – amyloidozа transtyretynowa; ATTRm (ATTR mutant) – ATTR typu zmutowanego; ATTRwt (ATTR wild-type) – ATTR typu dzikiego

w praktyce klinicznej w polskich warunkach stosowane są relatywnie rzadko.

Terapia w amyloidozie serca

Leczenie powikłań sercowo-naczyniowych

Zarówno śródmieższowa akumulacja amyloidu, jak i podwiersdziowe zwłóknienie wtórne do niedokrwienia wiedzie do zmian morfologicznych i funkcjonalnych w sercu. Infiltracja amyloidu prowadzi do jednoczesnego pogrubienia ścian, przy zachowanej prawidłowej lub nawet zmniejszonej objętości lewej komory, a co za tym idzie – do rozwoju nasilonej dysfunkcji rozkurczowej. Zaburzona funkcja przedsionków może dodatkowo upośledzać rozkurczowe napełnianie komór. Powyższe patologiczne zmiany powodują zmniejszenie objętości wyrzutowej ze znacznym podwyższeniem ciśnienia wewnątrzsercowego [17].

Większość leków stosowanych w HFrEF może być szkodliwa z powodu unikalnej patologii amyloidozы. Działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) oraz antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin AT₁ receptor blockers*; tzw. sartany) wiąże się z ryzykiem wywołania głębokiego niedociśnienia z powodu aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron z powodu dysfunkcji autonomicznej. Ponadto beta-adrenolityki mogą być szkodliwe, ponieważ zmniejszają pojemność minutową serca wtórną do

obniżenia częstości rytmu serca i ujemnego działania inotropowego. Należy unikać stosowania antagonistów wapnia, a także naparstnicy, ponieważ wiążą się nieodwracalnie z włóknami amyloidowymi i mogą powodować poważne działania niepożądane [33, 34]. Leki moczopędne pozostają lekami pierwszego rzutu. Skuteczność wykazuje połączenie diuretyków pętlowych i antagonistów receptora mineralokortykoidowego [17]. W przebiegu migotania przedsionków, które dotyczy dużej części pacjentów z CA, niezwykle istotna jest kontrola rytmu serca. Należy unikać stosowania antagonistów wapnia, beta-adrenolityków, z kolei największe bezpieczeństwo stosowania wykazuje amiodaron [17].

Leczenie amyloidozы AL

Celem terapii amyloidozы AL pozostaje eliminacja klonalnych plazmacytów wytwarzających łańcuch lekki immunoglobulin [35]. Niezwykle istotna przed rozpoczęciem leczenia jest klasyfikacja chorych do grup ryzyka, najczęściej według skali *Mayo Clinic*, w której są uwzględnione stężenia enzymów sercowych i różnica między stężeniami FLC kappa i lambda w surowicy [36]. W grupie niskiego ryzyka u młodszych chorych eksperci rekomendują terapię dużymi dawkami melfalanu wspartą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego z ewentualnym leczeniem konsolidującym bortezomibem. W najliczniejszej (70% pacjentów) grupie średniego ryzyka

standardem leczenia hematologicznego jest chemioterapia melfalanem i deksametazonem, a także według schematów opartych na bortezomibie. Natomiast w grupie wysokiego ryzyka zaleca się chemioterapię o zredukowanej intensywności. W leczeniu postaci nawrotowej oraz odpornej amyloidozy AL podstawę schematów terapeutycznych stanowią leki immunomodulujące, a także inhibitory proteasomu nowej generacji, bendamustyna oraz przeciwciała monoklonalne [35]. W szczególnych przypadkach u chorych na amyloidozę AL możliwe jest przeszczepienie narządów, między innymi nerek oraz serca [35].

Leczenie amyloidozy ATTR

Przeszczepienie narządów

Wiązano nadzieje z przeszczepieniem wątroby jako obiecującą strategią leczenia ATTRm, która mogłaby usunąć źródło krążącego patogenego białka TTR [37]. Niestety wykazano, że po izolowanym przeszczepieniu wątroby występuje poważne ryzyko rozwoju postępującej kardiomiopatii amyloidowej [38, 39]. Dlatego, według *International Society for Heart and Lung Transplantation*, u młodych pacjentów z ATTRm należy rozważyć jednoczesowe przeszczepienie serca i wątroby, aby zapobiec progresji choroby ogólnoustrojowej. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku z dominacją objawów HF (typ dziki lub wariant Val122Ile) należy rozważyć izolowane przeszczepienie serca [39].

Terapia genowa

Patisiran to ukierunkowana na ekspresję TTR cząsteczka krótkiego interferencyjnego RNA (siRNA). W randomizowanym, trwającym 18 miesięcy badaniu III fazy APOLLO (*The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis*; NCT01960348), służącym ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania patisiranu w grupie 225 chorych z neuropatią, wykazano, że pacjentów z ATTRm leczonych patisiranem w porównaniu z grupą kontrolną cechują lepsza jakość życia i mniej nasilone objawy neurologiczne. Dodatkowo w podgrupie pacjentów z kardiomiopatią lek obniżał stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) oraz wpływał korzystnie na remodeling lewej komory. Natomiast trzeba podkreślić, że badanie APOLLO dotyczyło pacjentów z neuropatycznymi wariantami ATTRm, a skuteczność i bezpieczeństwo leku w grupie pacjentów z kardiomiopatią dopiero muszą zostać zweryfikowane [40–42].

Inotersen to antysensowny oligonukleotyd TTR zakłócający jej syntezę w hepatocytach. W randomizowanym 66-tygodniowym badaniu III fazy NEURO-TTR (*Efficacy and Safety of Inotersen in Familial Amyloid Polyneuropathy*; NCT01737398) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku dawkowanego 300 mg podskórnie raz w tygodniu w grupie 172 pacjentów z rodzinną polineuropatią

amyloidową. Dowiedziano w nim, że inotersen ogranicza objawy neurologiczne i poprawia jakość życia, jednak najczęstszymi działaniami niepożądanymi były kłębuszkowe zapalenie nerek (3%) i zagrażająca życiu małopłytkowość (3%) [43].

Terapia stabilizująca tetrametry

W 2018 roku opublikowano wyniki przełomowego badania – ATTR-ACT (*Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy*; NCT01994889), w którym pacjentów z sercową postacią ATTR poddano leczeniu tafamidisem [44]. Tafamidis jest pochodną benoksazolu, który selektywnie i silnie wiąże się z natywną tetrameryczną TTR, co uniemożliwia jej dysocjację do monomerów. Przebadano 441 chorych na kardiomiopatię amyloidozową w przebiegu ATTR, którzy byli losowo przydzielani (2:1:2) do leczenia tafamidisem w dawce 80 mg lub 20 mg albo do przyjmowania placebo, a następnie obserwowani przez 30 miesięcy. Autorzy stwierdzili istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności i pilnych hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby w grupie leczonych tafamidisem. Ponadto chorzy leczeni aktywnie cechowali się lepszą wydolnością fizyczną i poprawą jakości życia. Wprowadzenie tafamidisu do leczenia jest pierwszą realną szansą na wydłużenie życia pacjentów z sercową postacią ATTR, zważywszy na brak jakiegokolwiek innej dostępnej terapii przyczynowej w przebiegu tej choroby. Tafamidis to już również lek zarejestrowany w leczeniu pacjentów z objawową polineuropatią ATTR [45].

Diflunisal to niesteroidowy lek przeciwzapalny, który ma zdolność stabilizowania tetramerów TTR *in vitro*. W randomizowanym badaniu III fazy 130 pacjentów z ATTR z objawową polineuropatią przypisano losowo do przyjmowania diflunisalu w dawce 500 mg/dobę lub placebo, a następnie obserwowano przez 2 lata [46]. W badaniu tym wykazano, że diflunisal zmniejszył postęp objawów neurologicznych, aczkolwiek nie wykazano korzystnego działania w zakresie kardiomiopatii. Choć ta stosunkowo duża dawka diflunisalu była dobrze tolerowana w tym badaniu, to jego działanie jako inhibitora cyklooksygenazy cechuje potencjał powodowania uszkodzenia nerek i przewodów pokarmowych, ponadto retencji płynów i trudności w kontroli ciśnienia tętniczego. Potencjalne działania niepożądane pozostają poważnym problemem terapeutycznym.

Lek AG10 ma podobną budowę miejsca wiązania tyroksyny jak działający przeciwoamyloidogennie protekcyjny wariant Thr119Met, wiążąc się specyficznie z tetrameryczną TTR, co hamuje jego dysocjację. W badaniu *in vitro* dowiedziano, że lek ten powodował silniejszą stabilność tetrameryczną TTR niż tafamidis i diflunisal [47]. W randomizowanym badaniu II fazy (NCT03458130) potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność stosowania AG10 u pacjentów z kardiomiopatią ATTRwt oraz ATTRm; rozpoczęto już badanie III fazy [48].

Terapia wpływająca na degradację amyloidu

Doksycyklina oraz kwas tauroursodeocholowy (TUDCA, *tauroursodeoxycholic acid*) degradują złogi TTR, ponadto są już opublikowane nieliczne doniesienia o ich działaniu łagodzącym postęp ATTR [49, 50]. Badanie (*Tolerability and Efficacy of a Combination of Doxycycline and TUDCA in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy*; NCT01855360), służące ocenie tolerancji i skuteczności skojarzenia doksycykliny (100 mg doustnie 2 ×/d.) i TUDCA (250 mg doustnie 3 ×/d.) u 38 pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTRm lub ATTRwt przez okres obserwacji 18 miesięcy, niedawno się zakończyło, jednak wyniki nie zostały jeszcze opublikowane.

Galusan epigallokatechiny to organiczny związek chemiczny z grupy flawonoidów, występujący w znacznej ilości w zielonej herbacie, który może hamować tworzenie włókien amyloidowych TTR i dezagregować złogi amyloidu [51]. W dwóch niewielkich badaniach obserwacyjnych trwających 12 miesięcy wykazano, że konsumpcja zielonej herbaty zmniejszyła masę lewej komory o 6–13% ocenianą w badaniu CMR u pacjentów z ATTRwt [52, 53]. Badane są również przeciwciała wiążące się selektywnie z cząsteczkami amyloidu, które mogłyby być zastosowane

poprzez immunoterapeutyczne usuwanie złogów z kluczowych narządów, w tym wątroby, u pacjentów z amyloidozą układową [54].

Wnioski

Zarówno właściwe rozpoznanie, jak i leczenie CA stanowi wyzwanie, nawet dla wielospecjalistycznych zespołów specjalizujących się w leczeniu HF. Rozwój nowych technik obrazowych oraz idąca za tym zmiana algorytmu diagnostycznego zaowocowały w ostatnich latach wieloma doniesieniami na temat częstszego występowania ATTR w szczególnych subpopulacjach pacjentów – ze stenozą aortalną, u starszych osób z niewyjaśnionym przerostem lewej komory, HCM czy HFpEF. Wczesna identyfikacja chorych jest kluczowa w kontekście poprawy rokowania, zwłaszcza pacjentów z AL, u których postęp choroby podstawowej od czasu zajęcia serca jest dramatycznie szybki bez wdrożenia leczenia przyczynowego. Ponadto obecnie następuje ogromny rozwój nowych leków przeznaczonych do leczenia ATTR, w szczególności wykazano działanie tafamidisu poprawiające przeżycie pacjentów z kardiomiopatią na tle ATTR, która w przyszłości może się stać chorobą uleczalną.

Abstract

Cardiac amyloidosis (CA), which used to be considered a rare disease, is now increasingly recognised due to increased clinical awareness and the availability of advanced diagnostic techniques. CA can occur unexpectedly frequently in particular patient populations: among patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, as a phenocopy of hypertrophic cardiomyopathy, and among older patients with severe aortic stenosis. The deposition of abnormally folded, insoluble proteins in the extracellular matrix of tissues and organs plays a key role in the pathogenesis of amyloidosis. Despite the large number of pathogenic molecules, two types account for more than 95% of CA cases: immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) and transthyretin amyloidosis (ATTR). A recent paradigm shift in the diagnosis of CA, without the need for performing endomyocardial biopsy, has occurred as a result of technological advances in imaging and the development of new scintigraphy protocols. A combination of positive scintigraphic examination performed with bone-avid tracers and the absence of detectable monoclonal protein in serum or urine justifies a non-invasive diagnosis of ATTR. Early identification of affected patients remains crucial in order to improve prognosis, especially in patients with AL, in whom progression of the disease from the moment of heart involvement is extremely swift without causal treatment. There has recently been an exponential development of novel agents designed for patients with cardiomyopathy in the course of ATTR, which as a result, hopefully, in the future could become a curable disease. In the following article we present recent advances in the diagnosis and treatment of CA.

Key words: amyloidosis, light-chain amyloidosis, transthyretin amyloidosis, transthyretin, cardiomyopathy, heart failure

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 616–624

Piśmiennictwo

- Milani P, Merlini G, Palladini G. Novel therapies in light chain amyloidosis. *Kidney Int Rep.* 2018; 3(3): 530–541, doi: 10.1016/j.ekir.2017.11.017, indexed in Pubmed: 29854961.
- Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid.* 2005; 12(1): 1–4, doi: 10.1080/13506120500032196, indexed in Pubmed: 16076605.
- Zhang C, Huang X, Li J. Light chain amyloidosis: Where are the light chains from and how they play their pathogenic role? *Blood Rev.* 2017; 31(4): 261–270, doi: 10.1016/j.blre.2017.03.002, indexed in Pubmed: 28336182.
- Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol.* 2015; 24(6): 343–350, doi: 10.1016/j.carpath.2015.07.008, indexed in Pubmed: 26361138.
- Kagan BL, Azimov R, Azimova R. Amyloid peptide channels. *J Membr Biol.* 2004; 202(1): 1–10, doi: 10.1007/s00232-004-0709-4, indexed in Pubmed: 15702375.
- Kadowaki H, Nishitoh H, Urano F, et al. Amyloid beta induces neuronal cell death through ROS-mediated ASK1 activation. *Cell Death Differ.* 2005; 12(1): 19–24, doi: 10.1038/sj.cdd.4401528, indexed in Pubmed: 15592360.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. American Heart Association, Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee, Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups, Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006; 113(14): 1807–1816, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287, indexed in Pubmed: 16567565.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008; 29(2): 270–276, doi: 10.1093/eurheartj/ehm342, indexed in Pubmed: 17916581.
- Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018; 2(10): 1046–1053, doi: 10.1182/bloodadvances.2018016402, indexed in Pubmed: 29748430.
- Milani P, Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018; 10(1): e2018022, doi: 10.4084/MJHID.2018.022, indexed in Pubmed: 29531659.
- Łyczkowska-Piotrowska J, Salomon-Perzyński A, Końska A, et al. Doksycklina w terapii amyloidozy układowej z zajęciem serca. *Hematologia.* 2018; 9(3): 202–207, doi: 10.5603/hem.2018.0027.
- Sperry BW, Ikram A, Hachamovitch R, et al. Efficacy of chemotherapy for light-chain amyloidosis in patients presenting with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(25): 2941–2948, doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.593, indexed in Pubmed: 27339491.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015; 36(38): 2585–2594, doi: 10.1093/eurheartj/ehv338, indexed in Pubmed: 26224076.
- Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2017; 38(38): 2879–2887, doi: 10.1093/eurheartj/ehx350, indexed in Pubmed: 29019612.
- Damy T, Costes B, Hagege AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J.* 2016; 37(23): 1826–1834, doi: 10.1093/eurheartj/ehv583, indexed in Pubmed: 26537620.
- Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid.* 2016; 23(1): 58–63, doi: 10.3109/13506129.2015.1135792, indexed in Pubmed: 26852880.
- Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail.* 2019 [Epub ahead of print], doi: 10.1002/ehf2.12518, indexed in Pubmed: 31553132.
- Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2012; 126(10): 1286–1300, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915, indexed in Pubmed: 22949539.
- Rubiś P, Dziewięcka E, Holcman K, et al. Nowe metody diagnostyki amyloidozy serca. Seria przypadków amyloidozy transtyretynowej. *Hematologia.* 2018; 9(3): 254–264, doi: 10.5603/hem.2018.0032.
- Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, et al. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *Int J Cardiol.* 2016; 214: 477–481, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.030, indexed in Pubmed: 27093686.
- Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol.* 2005; 95(4): 535–537, doi: 10.1016/j.amjcard.2004.10.028, indexed in Pubmed: 15695149.
- Phelan D, Collier P, Thavendirathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012; 98(19): 1442–1448, doi: 10.1136/heartjnl-2012-302353, indexed in Pubmed: 22865865.
- Patel AR, Kramer CM. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017; 10(10 Pt A): 1180–1193, doi: 10.1016/j.jcmg.2017.08.005, indexed in Pubmed: 28982571.
- Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(6): 1076–1084, doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073, indexed in Pubmed: 16168294.
- Kristen AV, Scherer K, Buss S, et al. Noninvasive risk stratification of patients with transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014; 7(5): 502–510, doi: 10.1016/j.jcmg.2014.03.002, indexed in Pubmed: 24726252.
- Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013; 6(2): 195–201, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000132, indexed in Pubmed: 23400849.
- Harb SC, Haq M, Flood K, et al. National patterns in imaging utilization for diagnosis of cardiac amyloidosis: a focus on Tc99m-pyrophosphate scintigraphy. *J Nucl Cardiol.* 2017; 24(3): 1094–1097, doi: 10.1007/s12350-016-0478-3, indexed in Pubmed: 27016106.

28. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016; 133(24): 2404–2412, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612, indexed in Pubmed: 27143678.
29. Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. *JAMA Cardiol*. 2016; 1(8): 880–889, doi: 10.1001/jamacardio.2016.2839, indexed in Pubmed: 27557400.
30. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; 4(6): 659–670, doi: 10.1016/j.jcmg.2011.03.016, indexed in Pubmed: 21679902.
31. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(5): 531–532, doi: 10.1016/j.jcmg.2014.03.004, indexed in Pubmed: 24831216.
32. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2017; 38(24): 1905–1908, doi: 10.1093/eurheartj/ehx047, indexed in Pubmed: 28605421.
33. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest*. 1993; 104(2): 618–620, doi: 10.1378/chest.104.2.618, indexed in Pubmed: 8339658.
34. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 1981; 63(6): 1285–1288, doi: 10.1161/01.cir.63.6.1285, indexed in Pubmed: 7014028.
35. Jamrozik K, Milani P, Pula B, et al. Diagnostyka i leczenie amyloidozy AL. *Hematologia*. 2018; 9(3): 181–195, doi: 10.5603/hem.2018.0024.
36. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012; 30(9): 989–995, doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724, indexed in Pubmed: 22331953.
37. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet*. 1991; 40(3): 242–246, doi: 10.1111/j.1399-0004.1991.tb03085.x, indexed in Pubmed: 1685359.
38. Dubrey SW, Davidoff R, Skinner M, et al. Progression of ventricular wall thickening after liver transplantation for familial amyloidosis. *Transplantation*. 1997; 64(1): 74–80, doi: 10.1097/00007890-199707150-00014, indexed in Pubmed: 9233704.
39. Olofsson BO, Backman C, Karp K, et al. Progression of cardiomyopathy after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *Transplantation*. 2002; 73(5): 745–751, doi: 10.1097/00007890-200203150-00015, indexed in Pubmed: 11907421.
40. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018; 379(1): 11–21, doi: 10.1056/NEJMoa1716153, indexed in Pubmed: 29972753.
41. Minamisawa M, Claggett B, Adams D, et al. Association of pPatisiran, an RNA interference therapeutic, with regional left ventricular myocardial strain in hereditary transthyretin amyloidosis: the APOLLO study. *JAMA Cardiol*. 2019; 4(5): 466–472, doi: 10.1001/jamacardio.2019.0849, indexed in Pubmed: 30878017.
42. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation*. 2019; 139(4): 431–443, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831, indexed in Pubmed: 30586695.
43. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018; 379(1): 22–31, doi: 10.1056/NEJMoa1716793, indexed in Pubmed: 29972757.
44. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018; 379(11): 1007–1016, doi: 10.1056/NEJMoa1805689, indexed in Pubmed: 30145929.
45. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012; 79(8): 785–792, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182661eb1, indexed in Pubmed: 22843282.
46. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(24): 2658–2667, doi: 10.1001/jama.2013.283815, indexed in Pubmed: 24368466.
47. Penchala SC, Connelly S, Wang Yu, et al. AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110(24): 9992–9997, doi: 10.1073/pnas.1300761110, indexed in Pubmed: 23716704.
48. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, et al. Transthyretin stabilization by AG10 in symptomatic transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(3): 285–295, doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.012, indexed in Pubmed: 30885685.
49. Cardoso I, Saraiva MJ. Doxycycline disrupts transthyretin amyloid: evidence from studies in a FAP transgenic mice model. *FASEB J*. 2006; 20(2): 234–239, doi: 10.1096/fj.05-4509com, indexed in Pubmed: 16449795.
50. Obici L, Cortese A, Lozza A, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid*. 2012; 19(Suppl 1): 34–36, doi: 10.3109/13506129.2012.67850, indexed in Pubmed: 22551192.
51. Ferreira N, Saraiva MJ, Almeida MR. Epigallocatechin-3-gallate as a potential therapeutic drug for TTR-related amyloidosis. *PLoS One*. 2012; 7(1): e29933, doi: 10.1371/journal.pone.0029933, indexed in Pubmed: 22253829.
52. aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 6319–6325, doi: 10.2147/DDDT.S96893, indexed in Pubmed: 26673202.
53. Kristen AV, Lehrke S, Buss S, et al. Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report. *Clin Res Cardiol*. 2012; 101(10): 805–813, doi: 10.1007/s00392-012-0463-z, indexed in Pubmed: 22584381.
54. Richards DB, Cookson LM, Barton SV, et al. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med*. 2015; 373(12): 1106–1114, doi: 10.1056/NEJMoa1504942, indexed in Pubmed: 26176329.

Cardiac amyloidosis – state-of-the-art diagnosis and emerging therapies

Amyloidoza serca – właściwe rozpoznanie i nowe terapie na horyzoncie

Katarzyna Holcman¹ , Magdalena Kostkiewicz^{1,2} , Piotr Podolec^{1,2} , Paweł Rubiś¹ 

¹Jagiellonian University Medical College, Department of Cardiac and Vascular Diseases, John Paul II Hospital, Krakow, Poland

²John Paul II Hospital, Department of Nuclear Medicine, Krakow, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Holcman K, Kostkiewicz M, Podolec P, et al. Amyloidoza serca – właściwe rozpoznanie i nowe terapie na horyzoncie. *Folia Cardiol.* 2019; 14(6): 616–624. DOI: 10.5603/FC.2019.0115. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

Cardiac amyloidosis (CA), which used to be considered a rare disease, is now increasingly recognised due to increased clinical awareness and the availability of advanced diagnostic techniques. CA can occur unexpectedly frequently in particular patient populations: among patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, as a phenocopy of hypertrophic cardiomyopathy, and among older patients with severe aortic stenosis. The deposition of abnormally folded, insoluble proteins in the extracellular matrix of tissues and organs plays a key role in the pathogenesis of amyloidosis. Despite the large number of pathogenic molecules, two types account for more than 95% of CA cases: immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) and transthyretin amyloidosis (ATTR). A recent paradigm shift in the diagnosis of CA, without the need for performing endomyocardial biopsy, has occurred as a result of technological advances in imaging and the development of new scintigraphy protocols. A combination of positive scintigraphic examination performed with bone-avid tracers and the absence of detectable monoclonal protein in serum or urine justifies a non-invasive diagnosis of ATTR. Early identification of affected patients remains crucial in order to improve prognosis, especially in patients with AL, in whom progression of the disease from the moment of heart involvement is extremely swift without causal treatment. There has recently been an exponential development of novel agents designed for patients with cardiomyopathy in the course of ATTR, which as a result, hopefully, in the future could become a curable disease. In the following article we present recent advances in the diagnosis and treatment of CA.

Key words: amyloidosis, light-chain amyloidosis, transthyretin amyloidosis, transthyretin, cardiomyopathy, heart failure

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 625–633

Introduction

In the past, cardiac amyloidosis was considered a rare disease; nowadays, however, owing to increased clinical awareness and the availability of advanced diagnostic methods, it is being diagnosed more and more frequently.

The deposition of misfolded, insoluble proteins in extracellular matrix of various tissues and organs is the key element in the pathogenesis of amyloidosis. Currently, over 30 different precursor proteins, native or mutated, that have the potential to form amyloid fibrils, are known; by accumulating in tissues, they can lead to the development

Address for correspondence: Katarzyna Holcman MD, Oddział Kliniczny Chorób Serca i Naczyń, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, Poland, e-mail: katarzyna.holcman@gmail.com

of systemic amyloidosis [1–3]. Despite such a high number of pathogenic proteins, two types are responsible for over 95% of cases of cardiac amyloidosis (CA): immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis and transthyretin amyloidosis (ATTR) [4]. Other, very uncommon, amyloid types that can lead to CA are amyloid A, apolipoprotein AI, heavy chain and atrial natriuretic peptide (ANP). On the one hand, accumulation of amyloid in the heart causes calcium metabolism disorders, which leads to dysfunction of mitochondria and cell membrane, activation of oxygen free radicals and, ultimately, cell death [3, 4]. On the other hand, amyloid fibrils accumulating in the extracellular space of the myocardium cause progressive diastolic dysfunction, and, in more advanced stages, systolic dysfunction too. This leads to the development of hypertrophic or restrictive cardiomyopathy phenotype [5–8].

Epidemiology and clinical presentation

The incidence of AL, the most common subtype of systemic amyloidosis (70–80%), is approx. 1–1.5 cases/100,000 persons per year [9]. The disease is most often seen in men aged over 65 [10]. Monoclonal free light chains (FLCs) type lambda or kappa, produced by pathological plasma cell growth in the bone marrow, are the precursor protein [11]. AL is more aggressive than ATTR; median survival of untreated patients who present symptoms of cardiomyopathy is less than six months. Early identification of such patients is thus crucial for prolongation of life [12].

Transthyretin (TTR), also known as prealbumin, physiologically synthesised in the liver, is a transport protein for thyroxine and retinol. Misfolding of TTR leads to amyloidogenesis. There are two distinct forms of ATTR: acquired wild-type ATTR (ATTRwt), also known as senile amyloidosis, and hereditary ATTR (ATTRm).

Recently published findings have shown that the disease may occur more frequently in specific patient populations: in 13% of ones with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF), in 5% of cases of hypertrophic cardiomyopathy (HCM), and in 16% of patients with severe aortic stenosis qualified for transcatheter aortic valve implantation (TAVI) [13–15]. ATTRwt typically affects older men with heart failure, and is often comorbid with carpal tunnel syndrome and lumbar spinal stenosis [16]. The inherited in an autosomally dominant manner ATTRm form develops as a result of TTR gene mutation. Currently, over 120 pathogenic TTR variants are known; as they exhibit ethnic and geographical variability, the clinical picture and prognosis of the disease vary. ATTRm patients present symptoms of cardiomyopathy at the age of approx. 30–50, depending on the type of mutation, and the clinical picture can frequently include sensorimotor polyneuropathy [17]. Average survival from the date of diagnosis is 2–6 years [18].

Currently, there is no reliable epidemiological data concerning ATTR occurrence in Poland, and published reports are limited to a small number of cases [19].

Current diagnostic procedure for cardiac amyloidosis

Electrocardiography

Patients with cardiomyopathy in the course of amyloidosis may develop characteristic electrocardiogram (ECG) changes as the disease progresses. There is low QRS complex voltage – below 0.5 mV in limb leads and below 1.0 mV in precordial leads. ST-T segment changes similar to those which occur in the course of myocardial ischaemia – a pseudoinfarction pattern with no significant narrowing of coronary arteries – are typical. Unexplained hypertrophy of the left ventricular muscle identified via echocardiography coupled with simultaneous low QRS complex voltage in ECG is a characteristic feature of amyloid cardiomyopathy. Although the above cardiographic phenomena are treated as red diagnostic flags, they are not sufficiently sensitive to provide a definitive confirmation of diagnosis [21]. Furthermore, due to fibrosis of atrial walls and the electrical conduction system, conduction disorders and relatively frequent (7–25%) development of atrial flutter and fibrillation, are observed [21].

Echocardiography

Echocardiographic examination plays a very important role in CA diagnosis. At the early stages of the disease, the examination reveals progressive left ventricular diastolic dysfunction; systolic function is also severely reduced at very advanced stages of the disease. Classic CA phenotype corresponds to restrictive cardiomyopathy and is characterised by increased thickness of the left ventricular muscle, non-enlarged left ventricular chamber, dilated atria and features of elevated filling pressure. Left ventricular ejection fraction (LVEF) decreases as the disease progresses, which means that HFpEF can also progress into a much more severe heart failure form with reduced LVEF (HFrEF). Other features of CA include left ventricular hypertrophy, pericardial effusion, thickening of the interatrial septum, thickening of the heart valves, and intracardiac thrombi [17].

Owing to the development of advanced technology in the field of echocardiography, longitudinal strain assessment has become the standard tool for assessing myocardial deformation, which was initially assessed via magnetic resonance imaging (MRI) of the heart. Speckle tracking enables assessment of both global longitudinal strain (GLS) and segmental longitudinal strain (SLS), with relative left ventricular apical sparing of longitudinal strain considered to be a defining characteristic of CA (Figure 1). Relative apical longitudinal strain index makes it possible

to differentiate CA from other causes of left ventricular hypertrophy (with 93% sensitivity and 82% specificity) [22].

Magnetic resonance imaging

MRI is a useful diagnostic tool for patients with suspected CA. Typically, beyond morphological features of the heart, diffuse, subendocardial late gadolinium enhancement (LGE) is observed after administration of a contrast agent. Occurrence of this image is characterised by excellent sensitivity of 93% for CA, but it fails to differentiate between different types of the amyloid itself [23].

Radioisotope diagnostics — a new diagnostic algorithm

Single-photon emission computed tomography (SPECT) has become a key technique for identifying ATTR patients. It utilises technetium-99m radioisotope and markers traditionally used for examining bones: 3,3-disphono-1,2-propanodicarboxylic acid (DPD), methylenediphosphonic acid (MDP), and pyrophosphate (PYP). It should be noted

that the procedure is carried out on the basis of various bone imaging protocols, using various diagnostic criteria, which may hinder direct comparisons of results of research conducted thus far [24–27].

The use of this non-invasive method for differentiating AL and ATTR cardiac amyloidosis was validated by Perugini et al. [24]. Moreover, the authors also introduced a four-point scale based on assessment of marker uptake in the bones, heart and soft tissue (Figure 2), which is still used today [24]. During the study, which involved 1,217 patients and included both SPECT with ^{99m}Tc -PYP and with ^{99m}Tc -DPD, a negative result excluded TTR amyloidosis with a probability of 99%. A positive image had a specificity of 86%, which was caused by a slight marker uptake in patients with the AL form [28]. Combining a positive bone scintigram result with the absence of monoclonal protein in blood or urine was proposed; this caused specificity to increase to 100% [24]. Similarly, SPECT with PYP has a sensitivity and specificity of 88% in detecting ATTR cardiac amyloidosis; following introduction of heart-to-contralateral ratio, with

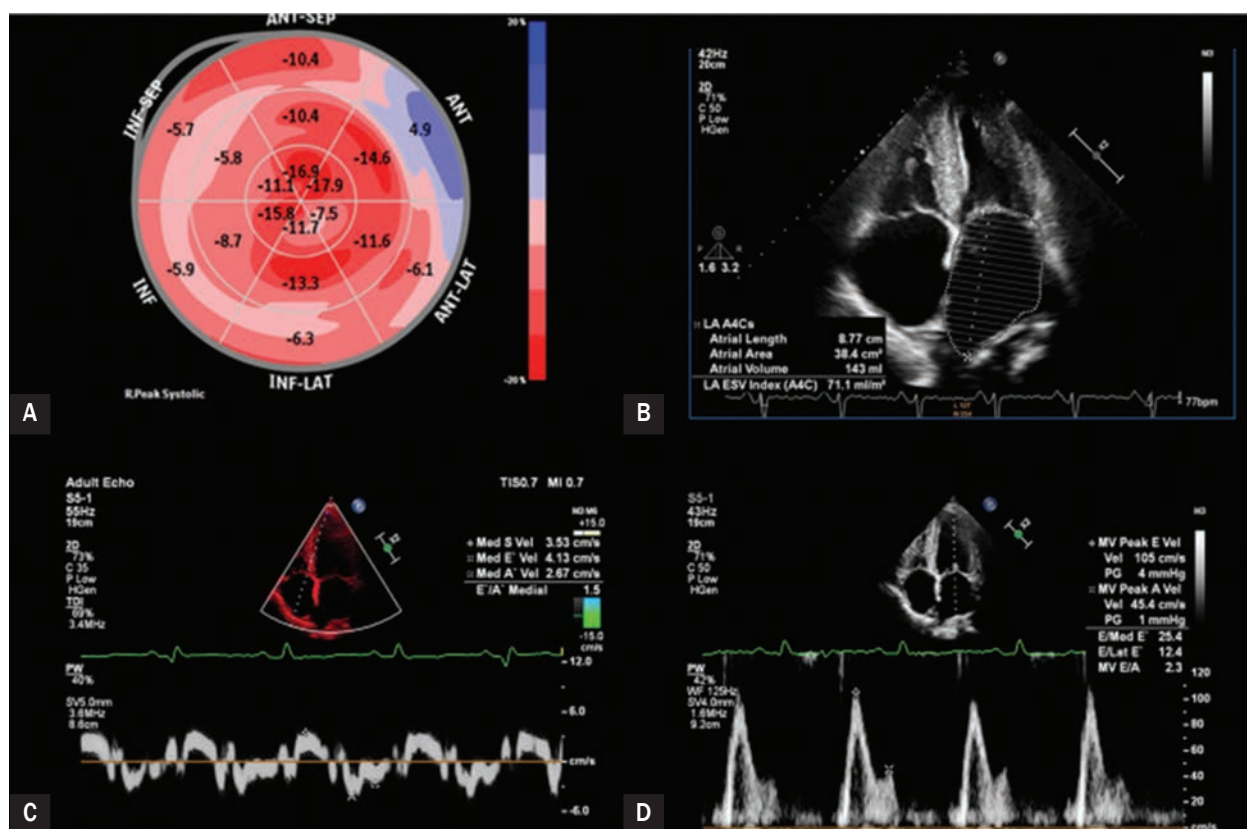


Figure 1. Echocardiographic features of cardiac amyloidosis; **A.** Speckle-tracking, visible preserved apical segmental strain and reduced basal segmental strain — apical sparing; **B.** Four-chamber apical view, visible classic features of cardiac amyloidosis — non-enlarged left ventricle, enlarged atria, thickening of left ventricular muscle, granular echostructure of muscle. **C.** Tissue Doppler echocardiography — slow early diastolic speed of septal part of mitral annulus; **D.** Flow through mitral valve recorded using pulsed-wave Doppler imaging — grade 3 left ventricular diastolic dysfunction

a cut-off point of > 1.6 , sensitivity increased to 91%, and specificity to 92% [29]. Currently, it is known that marker uptake in SPECT correlates with the left ventricular muscle hypertrophy observed in echocardiographic examination; however, scintigraphic changes can be observed at earlier stages of the disease, when the thickness of the muscle is not greater than the cut-off point of 12 mm [30]. Development of this imaging technique lead to introduction of a non-invasive diagnostic approach of the unexplained left ventricular muscle hypertrophy in larger populations – in a study involving 12,521 patients who underwent bone SPECT, the prevalence of cardiac amyloidosis was estimated to be 0.36% [31].

A recent paradigm shift in CA diagnosis is the result of technological advances in imaging. Positive bone SPECT imaging, specifically a marker uptake score of 2 or 3, with no detectable monoclonal protein in the serum or in the urine, enables a non-invasive diagnosis of ATTR (Figure 3) [28]. Conventional histopathology and amyloid type determination are still necessary in cases which do not meet these diagnostic criteria.

Histology

Abdominal fat biopsy is a procedure which directly confirms the presence of amyloid; less frequently, biopsies are taken from other sites, mainly in cases where symptoms of involvement of these organs also occur. Low sensitivity of abdominal fat aspiration, respectively 84% for AL, 15% for ATTRwt, and 45% for ATTRm, can delay diagnosis [32]. To confirm deposition of amyloid in the myocardium, a right ventricular biopsy is performed; currently, due to the introduction of the non-invasive diagnostic algorithm, this procedure is carried out less and less frequently.

During histopathological examination, deposits of amyloid are detected with Congo red staining. In polarised light, amyloid presents apple-green (birefringence). Further amyloid type determination may be performed on the basis of analysis of the structure of amyloid deposits using immunohistochemistry, mass spectrometry or immune electron microscopy. This is important for diagnosing the type of amyloidosis and, consequently, choosing appropriate therapy. It should be noted, however, that the availability of amyloid typing techniques is limited to few highly-specialized pathomorphological laboratories, thus they are performed relatively rarely in clinical practice in Poland.

Therapy in cardiac amyloidosis

Treatment of cardiovascular complications

Both interstitial amyloid accumulation and subendocardial fibrosis secondary to ischaemia lead to morphological and functional changes in the heart. Amyloid infiltration leads to simultaneous thickening of walls, with normal or even reduced volume of the left ventricle, and consequently

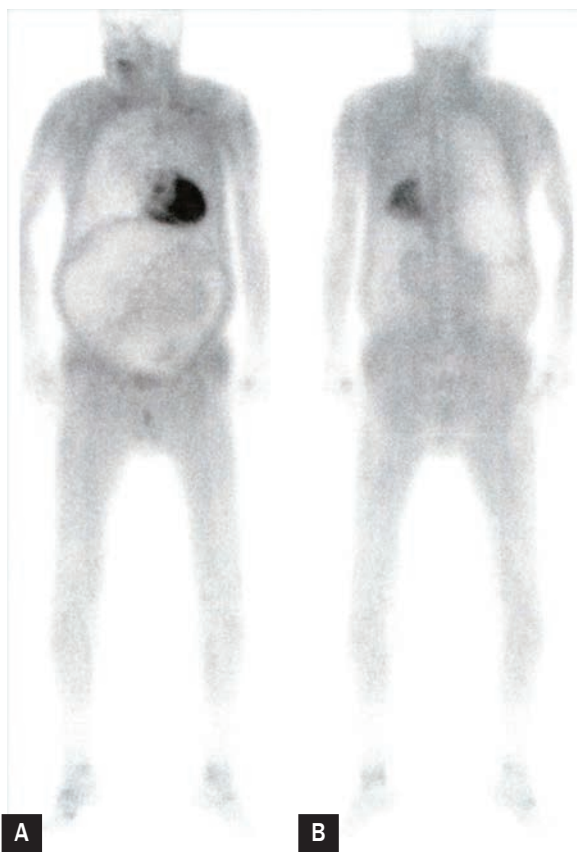


Figure 2. This figure presents a planar scintigraphic examination following administration of a Tc-99m-DPD tracer. Study shows increased radiotracer cardiac accumulation, specifically in grade 3 with strong uptake in cardiac region and decreased or absent bone signal. This scan is consistent with ATTR cardiac amyloidosis, in this case caused by TTR mutation

to the development of severe diastolic dysfunction. Atrial dysfunction can also lead to diastolic ventricular filling disorders. The above pathological changes cause reduced ejection fraction with significantly elevated intracardiac pressure [17].

Most drugs used in HFrEF may be harmful due to the unique pathology of amyloidosis. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE-Is) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) entail a risk of severe hypotension caused by activation of the renin-angiotensin-aldosterone axis due to autonomic dysfunction. Beta-blockers can also be harmful, as they reduce cardiac output secondary to heart rate reduction and negative inotropic effect. Calcium channel blockers, as well as digitalis, should be avoided, as they bind irreversibly to amyloid fibrils and can cause severe side effects [33, 34]. Diuretics remain a first-line drug. A combination of loop diuretics and mineralocorticoid receptor antagonists has shown efficacy [17]. During the course of atrial fibrillation, which affects a large proportion of CA patients, rhythm control is very important. Calcium

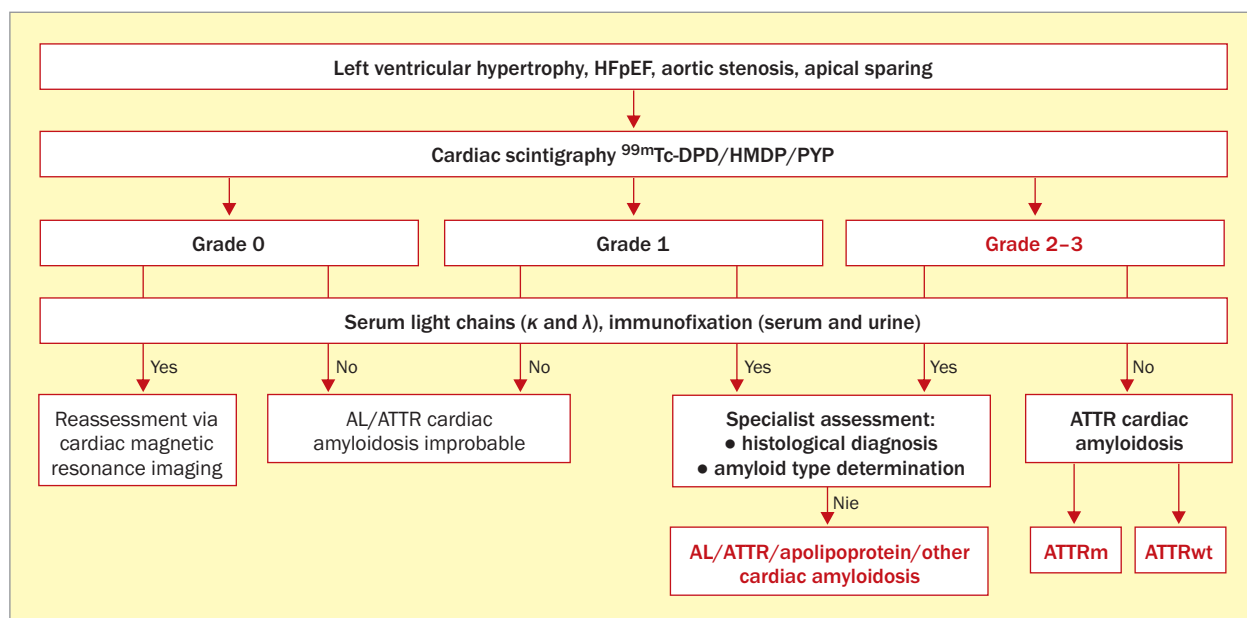


Figure 3. Authors' modification of the algorithm of non-invasive diagnosis of cardiac amyloidosis (based on [28]); HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; ^{99m}Tc -DPD – technetium-99m-3,3-diphosphono-1,2 propanodicarboxylic acid; HMDP – acidhydroxymethylene diphosphonate; PYP – pyrophosphate; CMR – cardiac magnetic resonance; AL – light chain amyloidosis; ATTR – transthyretin amyloidosis; ATTRm – ATTR mutant; ATTRwt – ATTR wild-type

channel blockers and beta-blockers should be avoided, while on the other hand, amiodarone shows the highest safety of use [17].

Treatment of light-chain amyloidosis

The goal of AL amyloidosis treatment is to eliminate the clonal plasma cells which produce the immunoglobulin light chain [35]. Classification of patients into risk groups before commencing treatment is of the utmost importance; this is usually done in accordance with the Mayo Clinic scale, which takes into account cardiac enzyme concentrations and the difference between serum concentrations of kappa and lambda FLCs [36]. In the low-risk group, for younger patients, experts recommend therapy using large doses of melphalan, supported by bone marrow autologous haematopoietic stem cell transplantation with possible consolidation therapy using bortezomib. For the most numerous (70% of patients) mid-risk group, chemotherapy using melphalan and dexamethasone as well as bortezomib-based regimens are the standard for haematological treatment. Finally, for the high-risk group, reduced-intensity chemotherapy is recommended. In treatment of recurrent and resistant forms of AL amyloidosis, therapeutic regimens are based on immunomodulatory drugs, as well as new generation proteasome inhibitors, bendamustine and monoclonal antibodies [35]. In specific cases, AL amyloidosis patients can undergo organ transplantations, such as kidney and heart transplantations [35].

Treatment of transthyretin amyloidosis

Organ transplantation

Great expectations were placed on liver transplantation as a promising strategy for ATTRm treatment, which could remove the source of circulating pathogenic TTR protein [37]. Unfortunately, it was shown that an isolated liver transplantation entails a very high risk of the development of progressive amyloid cardiomyopathy [38, 39]. For this reason, according to the International Society for Heart and Lung Transplantation, simultaneous heart and liver transplantation should be considered for young ATTRm patients in order to prevent progression of a systemic disease. For older patients with dominant heart failure symptoms (wild-type or Val122Ile variant), isolated heart transplantation should be considered [39].

Gene therapy

Patisiran is a short interfering RNA (siRNA) molecule which targets TTR expression. The randomised 18-month-long phase 3 APOLLO trial (NCT01960348), which evaluated the efficacy and safety of patisiran in a group of 225 patients with neuropathy, showed that, compared to the control group, ATTRm patients treated with patisiran presented with improved quality of life and reduced neurological symptoms. Moreover, in the subgroup of patients with cardiomyopathy, the drug reduced NTproBNP natriuretic peptide levels and had a positive effect on left ventricular

remodelling. It has to be noted, however, that the APOLLO trial concerned patients with neuropathic ATTRm variants, and the efficacy and safety of the drug in the cardiomyopathy patient group is yet to be verified [40–42].

Inotersen is a TTR antisense oligonucleotide, which inhibits TTR synthesis in hepatocytes. The randomised 66-week-long phase 3 NEURO-TTR (NCT01737398) trial evaluated the efficacy and safety of the drug administered subcutaneously at a dose of 300 mg once per week in a group of 172 patients with familial amyloid polyneuropathy. The trial showed that inotersen reduces neurological symptoms and improves quality of life, but also that the drug has adverse effects, the most frequent of which were glomerulonephritis (3%) and life-threatening thrombocytopenia (3%) [43].

Tetramer stabilisation therapy

2018 saw the publication of results from a groundbreaking trial – ATTR-ACT (NCT01994889) – in which patients with the cardiac form of ATTR were treated using tafamidis [44]. Tafamidis is a benzoxazole derivative which selectively and strongly binds to native tetrameric TTR, preventing its dissociation into monomers. The trial enrolled 441 patients with amyloid cardiomyopathy in the course of ATTR, who were randomly assigned (2:1:2) to treatment using tafamidis at a dose of 80 mg, or treatment using tafamidis at a dose of 20 mg, or treatment using a placebo, and then observed for 30 months. Study reported significant reduction in mortality and urgent hospitalisations rates in the group treated with tafamidis. Furthermore, patients treated actively were characterised by better physical fitness and enjoyed improved quality of life. The introduction of tafamidis into treatment provides the first real chance to prolong the life of patients with the cardiac form of ATTR, given that no other causal therapy in the course of this disease is available. Tafamidis is also already registered for the treatment of patients with symptomatic ATTR polyneuropathy [45].

Diflunisal is a nonsteroidal anti-inflammatory drug which has the ability to stabilise TTR tetramers *in vitro*. In a randomised phase 3 trial, 130 patients with ATTR with symptomatic polyneuropathy were randomly assigned to diflunisal at a dose of 500 mg/day or to a placebo, and then observed for two years [46]. The trial showed that diflunisal reduced the progression of neurological symptoms; however, no beneficial effect with respect to cardiomyopathy was identified. Although this relatively large dose of diflunisal was well-tolerated in this trial, its effect as a cyclooxygenase inhibitor can potentially lead to kidney and gastrointestinal tract injury, as well as fluid retention and difficulties in arterial pressure management. Potential adverse effects remain a serious therapeutic problem. The AG10 is a new TTR-stabilising compound. The

AG10 drug has a similar structure of the thyroxine-binding site as the anti-amyloidogenic protective Thr119Met variant and specifically binds to the TTR tetramer, hampering its dissociation. An *in vitro* trial showed that the preparation caused increased tetrameric stability of TTR compared to tafamidis and diflunisal [47]. A randomised phase 2 trial (NCT03458130) confirmed the safety and efficacy of AG10 in patients with ATTRwt and ATTRm cardiomyopathy; a phase 3 trial is currently underway [48].

Amyloid degradation affecting therapy

Doxycycline and tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) degrade TTR deposits; moreover, a few reports on their mitigating effect on ATTR progression have already been published [49, 50]. A trial (NCT01855360) which evaluated the tolerance and efficacy of a combination of doxycycline (100 mg orally twice daily) and TUDCA (250 mg orally thrice daily) in 38 patients with cardiomyopathy in the course of ATTRm or ATTRwt for a period of observation of 18 months was recently completed, but its results have not yet been published.

Epigallocatechin gallate is an organic chemical compound classified as a flavonoid found in large quantities in green tea, which may inhibit the formation of TTR amyloid fibrils and disaggregate amyloid deposits [51]. Two small, 12-month-long observation trials showed that consumption of green tea reduced the mass of the left ventricle by 6–13%, as assessed via magnetic resonance imaging in ATTRwt patients [52, 53]. Antibodies which selectively bind to amyloid molecules, which could be utilised via immunotherapeutic removal of deposits from key organs, including the liver, in patients with systemic amyloidosis, are also being studied [54].

Conclusions

Both correct diagnosis and treatment of CA are challenging, even for multidisciplinary teams dedicated to the heart failure treatment. The development of new imaging techniques, and as a result the change of diagnostic algorithm, have in recent years given rise to numerous reports stressing higher prevalence of ATTR in specific patient subpopulations: those with aortic stenosis, and older people with unexplained left ventricular hypertrophy, HCM or HFpEF. Early identification of patients is vital in terms of improved prognosis, especially with respect to AL patients, in whom progression of the primary disease is extremely rapid without causal treatment. Furthermore, novel emerging ATTR therapies are currently underway; in particular, the effects of tafamidis have been demonstrated with respect to improved survivability of patients with cardiomyopathy, which thus may have the potential to become a curable disease in the future.

Streszczenie

Amyloidoza serca (CA), uważana w przeszłości za chorobę rzadką, obecnie jest coraz częściej rozpoznawana dzięki zwiększonej świadomości klinicznej oraz dostępnym zaawansowanym metodom diagnostycznym. Może ona występować zaskakująco często w szczególnych populacjach pacjentów — wśród osób z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, jako fenokopia kardiomiopatii przerostowej oraz wśród starszych pacjentów z ciężką stenozą aortalną. Kluczową rolę w patogenezie amyloidozy odgrywa odkładanie się w macierzy pozakomórkowej tkanek i narządów depozytów nieprawidłowo sfałdowanych, nierozpuszczalnych białek. Mimo dużej liczby patogennych cząsteczek, to dwa ich rodzaje odpowiadają za ponad 95% przypadków CA — amyloidozę łańcuchów lekkich immunoglobulin (AL) i amyloidozę transtyretynową (ATTR). Niedawna zmiana paradygmatu w diagnozowaniu CA bez konieczności wykonywania biopsji endomiokardialnej dokonała się wraz z postępem technologicznym w obrazowaniu i rozwoju nowych protokołów badania scyntygraficznego. Pozytywne obrazowanie scyntygraficzne z użyciem znaczników klasycznie stosowanych w obrazowaniu układu kostnego, w przypadku braku wykrywalnego białka monoklonalnego w surowicy lub moczu, pozwala na nieinwazyjną diagnozę ATTR. Wczesna identyfikacja chorych jest kluczowa w kontekście poprawy rokowania, zwłaszcza pacjentów z AL, u których postęp choroby podstawowej od czasu zajęcia serca jest dramatycznie szybki. Obserwuje się ogromny rozwój nowych leków przeznaczonych dla pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTR, która w przyszłości ma szansę stać się chorobą uleczalną. W poniższym artykule przedstawiono ostatnie postępy w diagnostyce i leczeniu CA.

Słowa kluczowe: amyloidoza, amyloidoza łańcuchów lekkich immunoglobulin, amyloidoza transtyretynowa, transtyretyna, kardiomiopatia, niewydolność serca

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 625–633

References









- Milani P, Merlini G, Palladini G. Novel therapies in light chain amyloidosis. *Kidney Int Rep.* 2018; 3(3): 530–541, doi: 10.1016/j.ekir.2017.11.017, indexed in Pubmed: 29854961.
- Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid.* 2005; 12(1): 1–4, doi: 10.1080/13506120500032196, indexed in Pubmed: 16076605.
- Zhang C, Huang X, Li J. Light chain amyloidosis: Where are the light chains from and how they play their pathogenic role? *Blood Rev.* 2017; 31(4): 261–270, doi: 10.1016/j.blre.2017.03.002, indexed in Pubmed: 28336182.
- Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol.* 2015; 24(6): 343–350, doi: 10.1016/j.carpath.2015.07.008, indexed in Pubmed: 26361138.
- Kagan BL, Azimov R, Azimova R. Amyloid peptide channels. *J Membr Biol.* 2004; 202(1): 1–10, doi: 10.1007/s00232-004-0709-4, indexed in Pubmed: 15702375.
- Kadowaki H, Nishitoh H, Urano F, et al. Amyloid beta induces neuronal cell death through ROS-mediated ASK1 activation. *Cell Death Differ.* 2005; 12(1): 19–24, doi: 10.1038/sj.cdd.4401528, indexed in Pubmed: 15592360.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. American Heart Association, Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee, Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups, Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006; 113(14): 1807–1816, doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.106.174287, indexed in Pubmed: 16567565.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008; 29(2): 270–276, doi: 10.1093/eurheartj/ehm342, indexed in Pubmed: 17916581.
- Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018; 2(10): 1046–1053, doi: 10.1182/bloodadvances.2018016402, indexed in Pubmed: 29748430.
- Milani P, Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018; 10(1): e2018022, doi: 10.4084/MJHID.2018.022, indexed in Pubmed: 29531659.
- Łyczkowska-Piotrowska J, Salomon-Perzyński A, Końska A, et al. Doksyklina w terapii amyloidozy układowej z zajęciem serca. *Hematologia.* 2018; 9(3): 202–207, doi: 10.5603/hem.2018.0027.
- Sperry BW, Ikram A, Hachamovitch R, et al. Efficacy of chemotherapy for light-chain amyloidosis in patients presenting with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(25): 2941–2948, doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.593, indexed in Pubmed: 27339491.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015; 36(38): 2585–2594, doi: 10.1093/eurheartj/ehv338, indexed in Pubmed: 26224076.

14. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017; 38(38): 2879–2887, doi: 10.1093/eurheartj/ehx350, indexed in Pubmed: 29019612.
15. Damy T, Costes B, Hagège AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J*. 2016; 37(23): 1826–1834, doi: 10.1093/eurheartj/ehv583, indexed in Pubmed: 26537620.
16. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid*. 2016; 23(1): 58–63, doi: 10.3109/13506129.2015.1135792, indexed in Pubmed: 26852880.
17. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail*. 2019 [Epub ahead of print], doi: 10.1002/ehf2.12518, indexed in Pubmed: 31553132.
18. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012; 126(10): 1286–1300, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915, indexed in Pubmed: 22949539.
19. Rubiś P, Dziewięcka E, Holcman K, et al. Nowe metody diagnostyki amyloidozy serca. Seria przypadków amyloidozy transtyretynowej. *Hematologia*. 2018; 9(3): 254–264, doi: 10.5603/hem.2018.0032.
20. Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, et al. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *Int J Cardiol*. 2016; 214: 477–481, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.030, indexed in Pubmed: 27093686.
21. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*. 2005; 95(4): 535–537, doi: 10.1016/j.amjcard.2004.10.028, indexed in Pubmed: 15695149.
22. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012; 98(19): 1442–1448, doi: 10.1136/heartjnl-2012-302353, indexed in Pubmed: 22865865.
23. Patel AR, Kramer CM. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017; 10(10 Pt A): 1180–1193, doi: 10.1016/j.jcmg.2017.08.005, indexed in Pubmed: 28982571.
24. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(6): 1076–1084, doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073, indexed in Pubmed: 16168294.
25. Kristen AV, Scherer K, Buss S, et al. Noninvasive risk stratification of patients with transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(5): 502–510, doi: 10.1016/j.jcmg.2014.03.002, indexed in Pubmed: 24726252.
26. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(2): 195–201, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000132, indexed in Pubmed: 23400849.
27. Harb SC, Haq M, Flood K, et al. National patterns in imaging utilization for diagnosis of cardiac amyloidosis: a focus on Tc99m-pyrophosphate scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2017; 24(3): 1094–1097, doi: 10.1007/s12350-016-0478-3, indexed in Pubmed: 27016106.
28. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016; 133(24): 2404–2412, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612, indexed in Pubmed: 27143678.
29. Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. *JAMA Cardiol*. 2016; 1(8): 880–889, doi: 10.1001/jamacardio.2016.2839, indexed in Pubmed: 27557400.
30. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; 4(6): 659–670, doi: 10.1016/j.jcmg.2011.03.016, indexed in Pubmed: 21679902.
31. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(5): 531–532, doi: 10.1016/j.jcmg.2014.03.004, indexed in Pubmed: 24831216.
32. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2017; 38(24): 1905–1908, doi: 10.1093/eurheartj/ehx047, indexed in Pubmed: 28605421.
33. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest*. 1993; 104(2): 618–620, doi: 10.1378/chest.104.2.618, indexed in Pubmed: 8339658.
34. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 1981; 63(6): 1285–1288, doi: 10.1161/01.cir.63.6.1285, indexed in Pubmed: 7014028.
35. Jamrozik K, Milani P, Pula B, et al. Diagnostyka i leczenie amyloidozy AL. *Hematologia*. 2018; 9(3): 181–195, doi: 10.5603/hem.2018.0024.
36. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012; 30(9): 989–995, doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724, indexed in Pubmed: 22331953.
37. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet*. 1991; 40(3): 242–246, doi: 10.1111/j.1399-0004.1991.tb03085.x, indexed in Pubmed: 1685359.
38. Dubrey SW, Davidoff R, Skinner M, et al. Progression of ventricular wall thickening after liver transplantation for familial amyloidosis. *Transplantation*. 1997; 64(1): 74–80, doi: 10.1097/00007890-199707150-00014, indexed in Pubmed: 9233704.
39. Olofsson BO, Backman C, Karp K, et al. Progression of cardiomyopathy after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *Transplantation*. 2002; 73(5): 745–751, doi: 10.1097/00007890-200203150-00015, indexed in Pubmed: 11907421.
40. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018; 379(1): 11–21, doi: 10.1056/NEJMoa1716153, indexed in Pubmed: 29972753.
41. Minamisawa M, Claggett B, Adams D, et al. Association of pPatisiran, an RNA interference therapeutic, with regional left ventricular myocardial strain in hereditary transthyretin amyloidosis: the APOLLO study. *JAMA Cardiol*. 2019; 4(5): 466–472, doi: 10.1001/jamacardio.2019.0849, indexed in Pubmed: 30878017.

42. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation*. 2019; 139(4): 431–443, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831, indexed in Pubmed: 30586695.
43. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018; 379(1): 22–31, doi: 10.1056/NEJMoa1716793, indexed in Pubmed: 29972757.
44. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018; 379(11): 1007–1016, doi: 10.1056/NEJMoa1805689, indexed in Pubmed: 30145929.
45. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012; 79(8): 785–792, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182661eb1, indexed in Pubmed: 22843282.
46. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(24): 2658–2667, doi: 10.1001/jama.2013.283815, indexed in Pubmed: 24368466.
47. Penchala SC, Connelly S, Wang Yu, et al. AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110(24): 9992–9997, doi: 10.1073/pnas.1300761110, indexed in Pubmed: 23716704.
48. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, et al. Transthyretin stabilization by AG10 in symptomatic transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(3): 285–295, doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.012, indexed in Pubmed: 30885685.
49. Cardoso I, Saraiva MJ. Doxycycline disrupts transthyretin amyloid: evidence from studies in a FAP transgenic mice model. *FASEB J*. 2006; 20(2): 234–239, doi: 10.1096/fj.05-4509com, indexed in Pubmed: 16449795.
50. Obici L, Cortese A, Lozza A, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid*. 2012; 19(Suppl 1): 34–36, doi: 10.3109/13506129.2012.67850, indexed in Pubmed: 22551192.
51. Ferreira N, Saraiva MJ, Almeida MR. Epigallocatechin-3-gallate as a potential therapeutic drug for TTR-related amyloidosis. *PLoS One*. 2012; 7(1): e29933, doi: 10.1371/journal.pone.0029933, indexed in Pubmed: 22253829.
52. aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 6319–6325, doi: 10.2147/DDDT.S96893, indexed in Pubmed: 26673202.
53. Kristen AV, Lehrke S, Buss S, et al. Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report. *Clin Res Cardiol*. 2012; 101(10): 805–813, doi: 10.1007/s00392-012-0463-z, indexed in Pubmed: 22584381.
54. Richards DB, Cookson LM, Barton SV, et al. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med*. 2015; 373(12): 1106–1114, doi: 10.1056/NEJMoa1504942, indexed in Pubmed: 26176329.

Metoda plastyki łuku aorty z zachowaniem przewodowego przepływu systemowego w leczeniu krytycznej koarktacji o morfologii *bovine trunk*

Aortic arch reconstruction method with ductus-dependent systemic flow preservation in a critical ‘bovine trunk’ aortic coarctation treatment

Ireneusz Haponiuk^{1,2} , Maciej Chojnicki¹ , Konrad Paczkowski¹ , Mariusz Steffens¹,
Anna Romanowicz-Sołtyszewska¹ , Marta Paśko-Majewska¹ ,
Monika Opacian-Bojanowska¹ , Wiktor Szymanowicz¹, Paweł Macko¹,
Katarzyna Gierat-Haponiuk^{1,2} , Katarzyna Leszczyńska³ , Julia Haponiuk¹

¹Oddział Kardiologii Dziecięcej Szpitala św. Wojciecha w Gdańsku–Zaspie, Copernicus PL

²Katedra Zdrowia i Nauk Biologicznych Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu im. Jędrzeja Śniadeckiego w Gdańsku

³Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

Streszczenie

Wstęp. Koarktacja aorty jest wrodzoną wadą serca definiowaną jako zwężenie aorty w okolicy cieśni. Wada ta może współwystępować z innymi anomaliami, stanowiąc przedmiot dyskusji nad wyborem optymalnej terapii. Krytyczna koarktacja aorty z hipoplazją aorty o anatomii tak zwanej sylwetki byka (ang. *bovine trunk*) to jedna z trudniejszych postaci wady, w której pień ramienno-głowy i lewa tętnica szyjna odchodzą wspólnie, początkowo jak wspólne naczynie w kontynuacji aorty wstępującej. Zależnie od odległości aorty wstępującej od cieśni i aorty zstępującej podejmowane są decyzje o sposobie leczenia, z uwzględnieniem postępowania typowego dla hipoplastycznego łuku aorty.

Materiał i metody. Objawy kliniczne pacjentów w okresie noworodkowym obejmują osłabienie lub całkowity brak tętna udowego, bladłość, apatię, duszność oraz objawy hipoperfuzji obwodowej z postępującym obrzękiem płuc i kwasicią. W diagnostyce stosuje się przede wszystkim echokardiografię, natomiast rezonans magnetyczny i tomografia komputerowa pozwalają na szczegółowe obrazowanie układu naczyń krążenia obocznego. Najważniejszymi zagadnieniami diagnostycznymi są anatomia wady, towarzyszące jej nasilenie zwężenia cieśni aorty i jego efekt hemodynamiczny. Postępowanie zachowawcze jest ukierunkowane na utrzymanie drożności przewodu tętniczego poprzez infuzję prostaglandyny E1 oraz balansu między oporami obwodowego przepływu systemowego i płucnego. Rekomendowanym leczeniem z wyboru pozostaje wczesna kardiologiczna korekcja wady łuku aorty. Metoda plastyki łuku aorty z zachowaniem przewodowego przepływu systemowego zakłada resekcję koarktacji wraz ze zwężeniem cieśni i proksymalnego zespolenia metodą koniec-do-boku, z utworzeniem dopływu do lewej tętnicy podobojczykowej z wykorzystaniem hipoplastycznego dystalnego odcinka łuku aorty. Operację wykonuje się z dostępu przez lewostronną tylnoboczną torakotomię, bez zastosowania krążenia pozaustrojowego.

Wnioski. Warunkiem kwalifikacji noworodka do proponowanej procedury jest szczegółowa ocena anatomii wad łuku aorty, ze zwróceniem szczególnej uwagi na pomiar odległości między aortą wstępującą i okolicą połączenia przewodu tętniczego z aortą zstępującą. Podstawowa zaleta tej techniki to możliwość jej wykonania bez zastosowania krążenia pozaustrojowego, z dostępu bocznego, w granicach i z wykorzystaniem zdrowych, własnych tkanek pacjenta.

Słowa kluczowe: wrodzone wady serca, kardiologia dziecięca, koarktacja aorty, hipoplazja łuku aorty

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 634–640

Wstęp

Koarktacja aorty jest wrodzoną wadą serca definiowaną jako zwężenie aorty w okolicy cieśni [1]. Może występować jako wada izolowana lub składowa innych wad. Ta pozornie prosta wrodzona anomalia wiąże się ze znaczną różnorodnością objawów, czasu ich powstawania, dynamiki oraz potencjalnych skutków, a przede wszystkim zagrożenia dla całego organizmu [2]. Toczące się rozważania na temat koarktacji, skoncentrowane na ustaleniu optymalnej techniki operacyjnej i czasu leczenia kardiologicznego, ustępują współcześnie miejsca debatom o zastosowaniu strategii komplementarnych, o mniejszej inwazyjności, opartych zarówno na przezskórnych plastykach balonowych i stentowaniu zwężeń, także u młodszych pacjentów, jak i wewnątrznaczyniowych metodach leczenia tętniaków piersiowego odcinka aorty. Nadal kontrowersje wzbudzają pacjenci z koarktacją aorty towarzyszącą innym anomaliom, głównie złożonym wadom wewnątrzsercowym, ubytkom międzykomorowym oraz różnym formom hipoplazji łuku aorty.

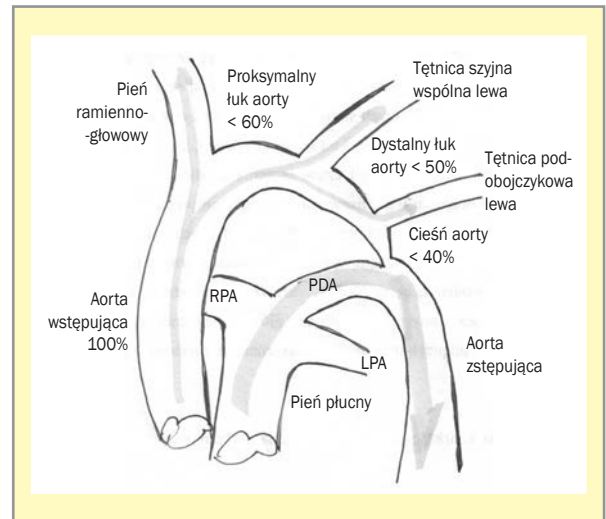
Anatomia wady – krytyczna koarktacja aorty z hipoplazją aorty o anatomii *bovine trunk*

Jedną z trudniejszych postaci hipoplazji łuku aorty z koarktacją jest tak zwana sylwetka byka (ang. *bovine trunk*), w której pień ramienny-główny i lewa tętnica szyjna odchodzą wspólnie, początkowo jak wspólne naczynie w kontynuacji aorty wstępującej. Proksymalny łuk aorty nie występuje jako identyfikowalna struktura w tej formie anomalii. Odchodzący następnie od tego obszaru dystalny łuk aorty jest zazwyczaj skrajnie hipoplastyczną strukturą o relatywnie długim przebiegu w kierunku na lewo, do okolicy lewej tętnicy podobojczykowej i cieśni aorty (ryc. 1). Zależnie od odległości aorty wstępującej od cieśni i aorty zstępującej, *de facto* najczęściej echokardiograficznie mierzonej długości hipoplastycznego dystalnego łuku, podejmowane są decyzje o sposobie leczenia, z uwzględnieniem postępowania typowego dla hipoplastycznego łuku aorty.

Patofizjologia i manifestacja kliniczna

Krytyczna koarktacja u noworodka, z uwzględnieniem anatomii typu *bovine trunk*

Krytyczna koarktacja noworodkowa to skrajne okołoprzewodowe zwężenie aorty prowadzące do zaawansowanej niewydolności serca w 1. miesiącu życia. Zamknięcie przewodu tętniczego u noworodka ze zwężeniem cieśni prowadzi do ograniczenia przepływu krwi do dolnej części ciała, czego podstawowym objawem jest osłabienie lub całkowity brak tętna udowego. Dziecko jest blade, apatyczne, z objawami hipoperfuzji obwodowej. Pojawia się



Rycina 1. Schematyczna anatomia koarktacji aorty z hipoplazją łuku aorty. Przydatną klinicznie regułą jest porównanie wymiaru aorty wstępującej z wielkością łuku w jego częściach proksymalnej, dystalnej i w okolicy cieśni. Za podstawę rozpoznania hipoplazji łuku aorty przyjmuje się zmniejszenie wymiaru proksymalnego łuku poniżej 60%, dystalnego łuku poniżej 50% i cieśni poniżej 40% aorty wstępującej; RPA (*right pulmonary artery*) – prawa tętnica płucna; PDA (*patent ductus arteriosus*) – przewód tętniczny; LPA (*left pulmonary artery*) – lewa tętnica płucna

dusznosc w następstwie nadmiernego przepływu płucnego i zagrażającego obrzęku płuc. W badaniu radiologicznym (RTG) stwierdza się obraz zastojów płucnego z powiększeniem sylwetki serca i objawami przeciążenia prawej komory w zapisie elektrokardiograficznym (EKG). Gazometria krwi tętniczej wskazuje na postępującą kwasicę metaboliczną, początkowo z kompensacją oddechową. Tętnicze ciśnienie parcjalne tlenu (PO_2) jest zazwyczaj prawidłowe mimo klinicznego obrazu obrzęku płuc. W przedłużającej się, niewyrównanej kwasicy szybko pojawiają się wtórne objawy uszkodzenia wielonarządowego, z niewydolnością nerek, wątroby, martwiczym zapaleniem jelit, drgawkami, ostatecznie prowadzące do zgonu dziecka.

Diagnostyka i metody obrazowania

Najważniejszymi zagadnieniami diagnostycznymi są anatomia wady, towarzyszące jej nasilenie zwężenia cieśni aorty i jego efekt hemodynamiczny. Krążenie oboczne tworzone jest głównie przez tętnice międzyżebrowe, które łączą się przymostkowo z układem tętnicy piersiowej wewnętrznej, a od tyłu – z tętnicami podłopatkowymi. Nadmierny rozwój naczyń obocznych, wskutek generowanego oporu przez ciasne zwężenie cieśni, może prowadzić do wytworzenia prawidłowej fali tętna wyczuwalnej na tętnicach udowych, złudnie naśladującej przepływ w prawidłowej, niezwązonej aorcie. U pacjentów z wytworzonym efektywnym krążeniem

obocznym porównawcze pomiary ciśnień, zarówno sfigmomanometryczne, jak i metodą krwawą – podczas cewnikowania serca, mogą nie wykazać różnicy na kończynach górnych i dolnych ani bezpośrednio w aorcie powyżej i poniżej zwężenia. Kwalifikacja chorego do leczenia tylko na podstawie pomiarów ciśnień, bez precyzyjnego określenia anatomii zwężenia, jest niewystarczająca.

Echokardiografia

Dwuwymiarowa echokardiografia zapewnia doskonale obrazowanie u najmłodszych dzieci, noworodków i niemowląt. Jest obecnie standardowym badaniem wykonywanym u noworodków z tą wadą, i najczęściej wystarczającym do właściwej kwalifikacji do leczenia operacyjnego. Charakterystyczny obraz echokardiografii dopplerowskiej w koarktacji wykazuje brak typowego rozkurczowego spadku fali przepływu, w miejsce którego pojawia się łagodnie wypłaszczona faza rozkurczowa, potocznie zwana „ogonem” [3]. Ważnym zaleceniem poprawiającym bezpieczeństwo noworodków z podejrzeniem koarktacji jest wielokrotne powtarzanie badania echokardiograficznego w pierwszych godzinach i dobach życia. Za wyznacznik bezpieczeństwa dziecka, aczkolwiek nierzadko złudny, uważa się potwierdzone echokardiograficznie zachowanie prawidłowego przepływu w okolicy cieśni po spontanicznym, często odwlekającym się w czasie, zamknięciu przewodu tętniczego.

Echokardiografia płodowa

W echokardiografii płodowej można stwierdzić objawy wskazujące na prawdopodobieństwo wystąpienia koarktacji aorty; czułość tego badania w wykonaniu doświadczonego kardiologa prenatalnego określa się na około 30%. Już we wczesnym okresie, począwszy od 16.–17. do 20. tygodnia ciąży, objawy dysproporcji wielkości naczyń z przewagą tętnicy płucnej, powiększenia prawego przedsionka i prawej komory oraz obraz tak zwanego arkadowego układu naczyń łuku aorty, wskazują na prawdopodobieństwo wystąpienia koarktacji aorty u płodu.

Angiografia

Tradycyjna angiografia jest obecnie rzadko stosowana w diagnostyce typowej koarktacji, natomiast bywa wykorzystywana w przypadku wątpliwości echokardiograficznych lub u pacjentów z niejasną anatomią łuku aorty, podejrzeniem wad dodatkowych i u pacjentów starszych [4].

Rezonans magnetyczny

Łuk aorty i proksymalny odcinek aorty zstępującej są dobrze obrazowalnymi strukturami w rezonansie magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*). Technika ta, szczególnie przydatna u starszych dzieci i dorosłych pacjentów (u których zapewnia lepsze obrazy i rekonstrukcje niż jakakolwiek inna technologia nieinwazyjna) umożliwia także szczegółowe obrazowanie układu naczyń krążenia

obocznego, a nawet tworzenie mapowania przepływów w aorcie i naczyniach kolateralnych [5].

Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) wiąże się z ekspozycją pacjenta na duże dawki promieniowania, co może mieć szczególne znaczenie u małych dzieci, u których, w sytuacjach wątpliwych, badania CT należałoby powtarzać. Podstawową zaletą CT jest precyzyjne obrazowanie u pacjentów po implantacji metalowych stentów, obciążonych wysokim ryzykiem wytwarzania tętniaków i przeciwwskazaniami do zastosowania metody MRI [6, 7].

Leczenie farmakologiczne i przygotowanie do leczenia kardiochirurgicznego

Postępowanie zachowawcze u noworodka ze zdiagnozowaną krytyczną koarktacją aorty i hipoplazją łuku aorty jest ukierunkowane na utrzymanie drożności przewodu tętniczego (PDA, *patent ductus arteriosus*) oraz balansu między oporami obwodowego przepływu systemowego i płucnego. Dziecko wymaga założenia żylnego obwodowego dostępu naczyniowego w celu infuzji prostaglandyny E1, w początkowej dawce 0,025–0,05 µg/kg mc./min, zazwyczaj ze zmniejszeniem podaży pod echokardiograficzną kontrolą przepływu w PDA. Głównym niebezpieczeństwem terapii prostaglandyną E1 są napadowe objawy neurologiczne w postaci drgawek i bezdechu, będące częstym wskazaniem do intubacji i terapii oddechem zastępczym. Zaleca się utrzymywanie wentylacji z niskim stężeniem tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO₂) oraz ciśnieniem parcjalnym dwutlenku węgla (PCO₂) we krwi tętniczej powyżej 45 mm Hg aż do momentu wyrównania równowagi kwasowo-zasadowej i powrotu efektywnej diurezy, w czym pomocne bywa włączenie niewielkiej dawki dopaminy lub dobutaminy we wlewie ciągłym (5 µg/kg mc./min). U pacjentów niewymagających intubacji, z dobrą tolerancją prostaglandyny E1, zaleca się żywienie enteralne.

Rekomendowanym leczeniem z wyboru jest wczesna kardiochirurgiczna korekcja wady łuku aorty.

Leczenie kardiochirurgiczne

Technika operacyjna – metoda resekcji koarktacji wraz ze zwężeniem cieśni i proksymalnego zespolecia metodą koniec-do-boku, z odtworzeniem dopływu do lewej tętnicy podobojczykowej z wykorzystaniem hipoplastycznego dystalnego odcinka łuku aorty

Operację wykonuje się z dostępu przez lewostronną tylnoboczną torakotomię, z preferowaną obecnie mniej inwazyjną techniką ograniczonego nacięcia skóry i ochrony mięśni. Dzięki mniej rozległemu otwarciu klatki piersiowej

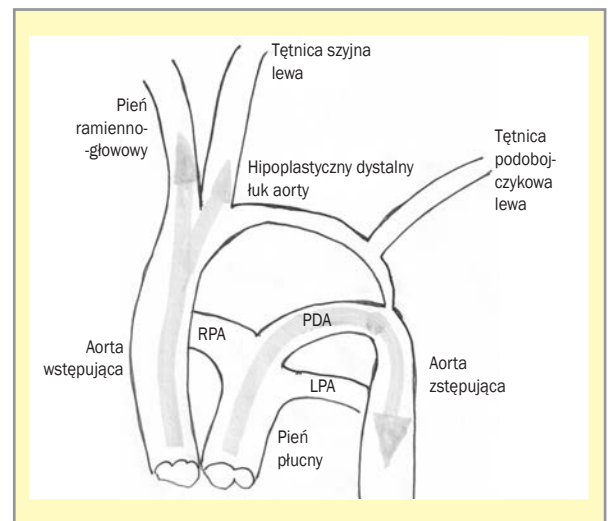
poza linią zasadniczego nacięcia pozostają odsunięte mięsień zębaty przedni i czworoboczny. Klatkę piersiową otwiera się przez trzecią, a niekiedy czwartą lewą przestrzeń międzyżebrową, z nieco bardziej rozległym otwarciem u pacjentów z przewidywanym nasilonym krążeniem obocznym. Po odsunięciu płuc w kierunku przednim eksponowana jest okolica cieśni aorty, dystalnego łuku i wnęki lewego płuca. W okolicy naczyń otwiera się opłucną ścienną, dzięki czemu możliwa jest mobilizacja aorty w okolicy dystalnego łuku, cieśni, przewodu tętniczego, aorty zstępującej i lewej tętnicy podobojczykowej. Dystalny łuk aorty wymaga uwolnienia w całym zakresie wraz z początkowym odcinkiem lewej tętnicy szyjnej. W okolicy preparowanej lewej tętnicy podobojczykowej w jej górnej części znajdują się zazwyczaj wydadne naczynia limfatyczne, których uszkodzenie lub niedokładne zamknięcie elektrokoagulacją może prowadzić do uporczywego chłonnokotoku we wczesnym okresie pooperacyjnym. Najczęściej niżej, w okolicy cieśni aorty, przebiega duże naczynie żyłne układu żyły nieparzystej dodatkowej, którą na potrzeby operacji należy zmobilizować i odsunąć, a u najmniejszych dzieci rozdzielić z podszyciem obu końców. W trakcie preparowania naczyń pomocne jest wykorzystywanie syntetycznych atraumatycznych pętli naczyniowych zakładanych czasowo pod poszczególne uwalniane naczynia. Należy zwrócić szczególną uwagę na ochronę nerwu błędnego, przebiegającego w okolicy przedniej ściany aorty i przewodu tętniczego, z identyfikacją nerwu krtaniowego wstecznego. O ile przebieg nerwu błędnego wydaje się powtarzalny i jego pień jest zazwyczaj wyraźną, łatwą do identyfikacji strukturą anatomiczną, o tyle przebieg wstecznego nerwu krtaniowego ma kilka wariantów, najczęściej z dogłowym przewieszeniem wokół przewodu tętniczego, dystalnego łuku aorty lub lewej tętnicy szyjnej. Ochrona tego ostatniego ma wielkie znaczenie dla dalszych losów pacjenta, szczególnie najmłodszego, gdyż ewentualne uszkodzenie nerwów krtaniowych powoduje porażenie strun głosowych, istotnie pogarszające zdolność samodzielnego oddychania w okresie pooperacyjnym. Mobilizacja naczyń aorty wymaga dokładnego wypreparowania i uwolnienia z otaczających tkanek wszystkich tętnic międzyżebrowych i obocznic, w zakresie ścian przedniej i tylnej, oraz rozdzielenia drobnych tętnic unaczyniających przełyk, co umożliwia pewne zamknięcie klemem na czas zabiegu oraz zapewnia dodatkowy margines bezpieczeństwa w sytuacjach nieprzewidywanych krwawień w trakcie operacji. Preparowanie tylnej ściany aorty wiąże się z trudnym do przewidzenia ryzykiem uszkodzenia drobnych tętnic unaczyniających rdzeń kręgowy. Aortę zstępującą wypreparowuje się do poziomu kilku kolejnych, często poszerzonych tętnic międzyżebrowych aż do momentu, w którym możliwe będzie zbliżenie końców aorty po odcięciu zwężonej cieśni i hipoplastycznego łuku aorty, bez nadmiernego napięcia. U starszych pacjentów poszerzone naczynia międzyżebrowe mogą być skrajnie cienkościenne, dlatego zaleca się

delikatną, ostrożną manipulację w trakcie ich uwalniania. Ostatnim etapem jest wypreparowanie PDA, wraz z założeniem podwójnych podwiązek naczyniowych w przygotowaniu do jego późniejszego zamknięcia.

Zwężeniu cieśni aorty często towarzyszy hipoplazja łuku aorty, która mogłaby istotnie ograniczać przepływ krwi do dolnych części ciała mimo resekcji koarktacji z prostym zespoleniem metodą koniec-do-końca. Z tego względu opracowano metodę zapewniającą naprawę zwężenia cieśni z jednoczesnym poszerzeniem hipoplastycznego łuku aorty, nazywaną rozszerzonym zespoleniem koniec-do-końca.

U pacjentów ze skrajną hipoplazją łuku aorty konieczne jest zespolenie aorty zstępującej z początkowym odcinkiem łuku aorty metodą koniec-do-boku.

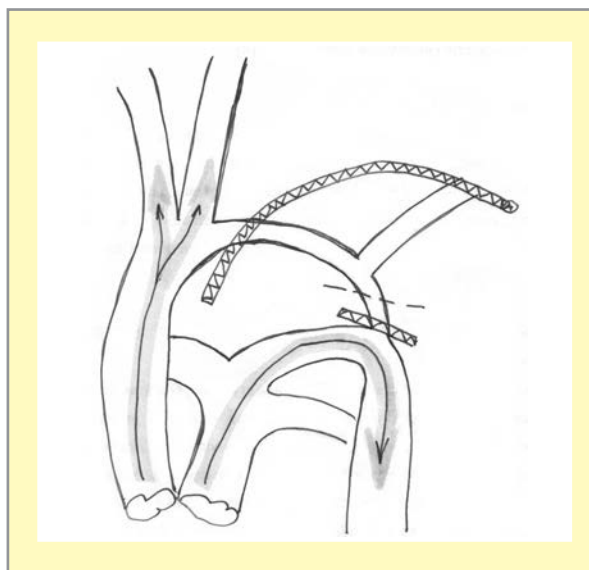
Metoda ta jest przydatna w sytuacji skrajnej hipoplazji łuku aorty, w której zwężeniu cieśni aorty towarzyszy anatomia aorty wstępującej i naczyń dogłowych określana jako „sylwetka byka” (ang. *bovine trunk*) (ryc. 2). W tym wariacie aorta wstępująca oddaje w swojej bezpośredniej kontynuacji odchodzące wspólnie dwa duże naczynia – pień ramienno-głowy i lewą tętnicę szyjną wspólną, między



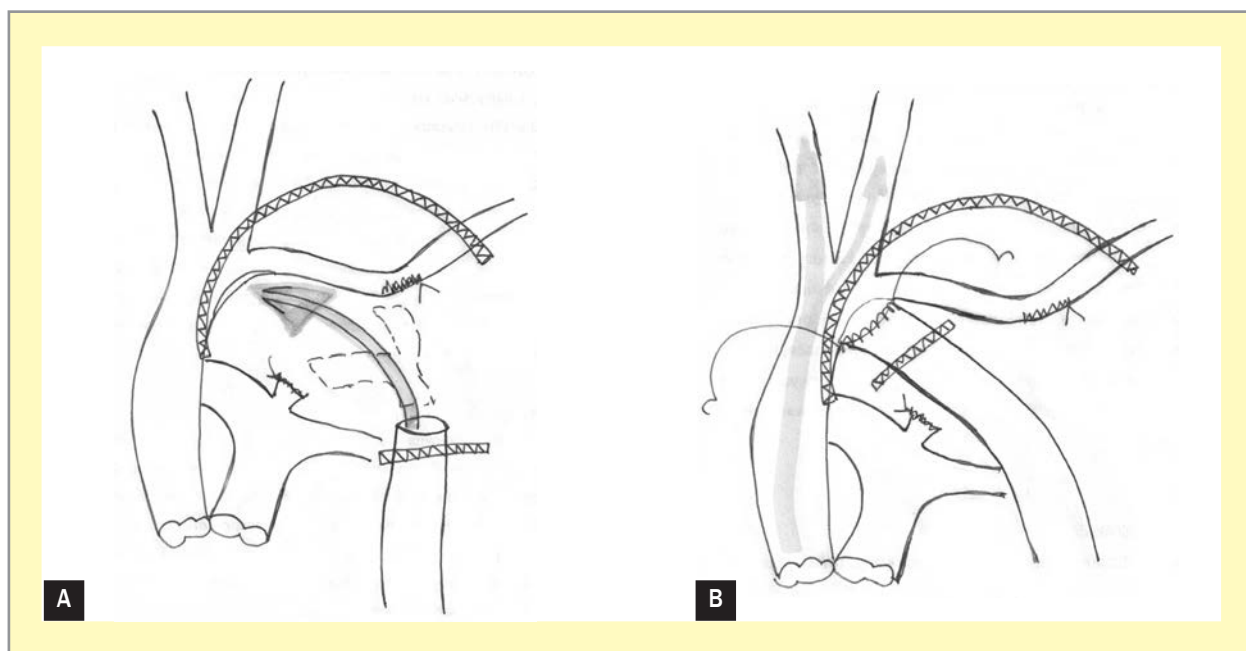
Rycina 2. Hipoplazja łuku aorty z koarktacją o morfologii obrazowo porównywanej z sylwetką byka (ang. *bovine trunk*). Od prawidłowej aorty wstępującej, w jej kontynuacji, odchodzą wspólnie dwie tętnice dogłowe – pień ramienno-głowy i lewa tętnica szyjna wspólna, między którymi nie wyróżnia się typowego odcinka proksymalnego łuku aorty. Przyjmuje się zatem, że początkowy fragment łuku aorty nie wykształcił się (skrajna hipoplazja), natomiast stanowiący połączenie z tętnicą podobojczykową lewą i cieśnią aorty łuk dystalny jest długi, hipoplastyczny i najczęściej cienkościenny. W okolicy jego połączenia z krytycznie zwężoną cieśnią odchodzi lewa tętnica podobojczykowa, niejednokrotnie przesunięta w okolice koarktacji lub poniżej – do aorty zstępującej. Aorta zstępująca stanowi w tej wadzie kontynuację bardzo szerokiego przewodu tętniczego (PDA, *patent ductus arteriosus*); RPA (*right pulmonary artery*) – prawa tętnica płucna; LPA (*left pulmonary artery*) – lewa tętnica płucna

którymi nie wyróżnia się proksymalnego łuku aorty, traktowanego jako skrajnie hipoplastyczny. Zazwyczaj w kierunku na lewo odchodzi pod kątem prostym wąski, hipoplastyczny odcinek dystalnego łuku aorty, który po oddaniu tętnicy podobojczykowej lewej przechodzi w skrajnie zwężoną cieśń aorty. Ściana hipoplastycznego łuku aorty w tej anomalii jest zdecydowanie cieńsza, delikatna i bardziej łamliwa. Aorta zstępująca stanowi kontynuację zazwyczaj bardzo szerokiego PDA, który w trakcie terapii prostaglandyną zapewnia efektywny przepływ odpływny, niekiedy z obecnością wyraźnie wyczuwalnego tętna obwodowego. Po otwarciu klatki piersiowej w typowej ekspozycji bocznej dystalny hipoplastyczny łuk aorty bywa zazwyczaj całkowicie schowany, przykryty przez rozdęty PDA, z obrazem mogąącym mylnie naśladować prawidłową anatomię.

Naprawa anomalii tego typu u noworodka jest możliwa z typowego dostępu bocznego. W początkowym etapie operacji bardzo rozlegle wypreparowuje się wszystkie naczynia dogłowe, okolice cieśni aorty wraz z przewodem tętniczym oraz bardzo nisko aortę zstępującą wraz z tętnicami międzyżebrowymi. W pierwszym etapie zakłada się klem DeBakey na okolice cieśni aorty powyżej przewodu tętniczego oraz dodatkowy klem w kształcie litery C obejmujący dystalny odcinek łuku aorty wraz z lewą tętnicą podobojczykową (ryc. 3). Po odcięciu cieśni powyżej klemu zaszywa się otwór w łuku aorty, po czym zwalnia się klem C. Dzięki utrzymaniu wlewu prostaglandyny i zachowaniu



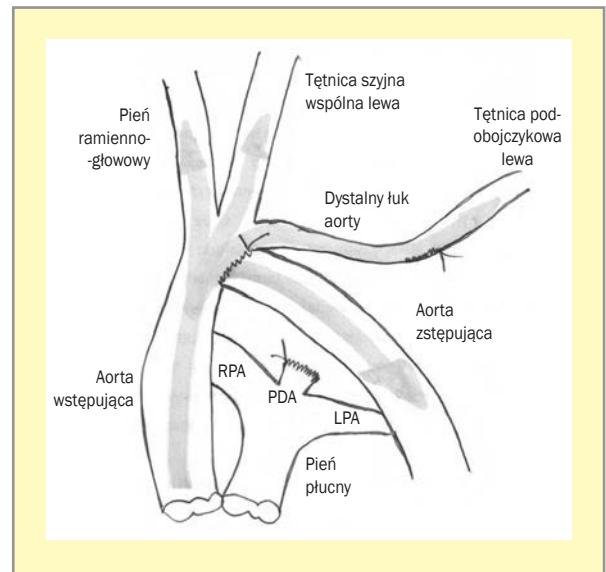
Rycina 3. Metoda resekcji koarktacji wraz ze zwężeniem cieśni i proksymalnego zespolenia koniec-do-boku, z odtworzeniem dopływu do lewej tętnicy podobojczykowej z wykorzystaniem hipoplastycznego dystalnego odcinka łuku aorty. W początkowym etapie operacji, po rozległym uwolnieniu wszystkich naczyń i zaklempowaniu hipoplastycznego łuku aorty oraz cieśni, odcina się cieśń, zamykając kikut proksymalny szwem ciągłym. Po uwolnieniu klemu proksymalnego, dzięki utrzymaniu drożności przewodu tętniczego (wlew prostaglandyny E1), sytuacja hemodynamiczna oraz przepływy dogłowe i systemowe nie ulegają zmianie



Rycina 4A. Kolejny etap po zmianie pozycji klemów, z przesunięciem proksymalnego klemu C skrajnie w kierunku aorty wstępującej ze stycznym zaklempowaniem pnia ramienno-głowego, w sposób zapewniający przepływ dogłowy (pod kontrolą krwawego pomiaru ciśnienia w prawej tętnicy promieniowej). Nacięcie dolnej ściany aorty w okolicy dystalnej aorty wstępującej i początkowego odcinka hipoplastycznego łuku. Wcześniej zatrzymuje się wlew prostaglandyny E1; po podwiązaniu przewodu tętniczego i zaklempowaniu aorty zstępującej rozlegle resekuje się okolice cieśni wraz z tkanką okołoprzewodową; **B.** Po zbliżeniu klemów, z radykalnym przesunięciem aorty zstępującej ku górze, wykonywane jest zespolenie metodą koniec-do-boku monofilamentowym szwem ciągłym

drożności PDA sytuacja hemodynamiczna nie zmienia się na tym etapie operacji: mózg i obie kończyny górne są zaopatrywane odsercowo, natomiast dolna część ciała jest perfundowana odprzewodowo. Następnie, po zatrzymaniu wlewu prostaglandyny i podwiązaniu PDA, zamyka się klemem naczyniowym aortę zstępującą i rozlegle resekuje zwężoną cieśń wraz z tkanką okołoprzewodową. Pod kontrolą przepływu w pniu ramiennie-głównym (krwawy pomiar ciśnienia tętniczego w prawej tętnicy promieniowej) zamyka się bocznie okolicę wspólnego odejścia tętnicy szyjnej wspólnej od aorty wstępującej, na granicy pnia ramiennie-głównego i aorty wstępującej, wraz z dwoma naczyniami dogłównymi. Po bocznym nacięciu proksymalnej części łuku aorty u nasady wspólnego pnia ramiennie-głównego, w zakresie ograniczonym ramionami klemu, i wysokim przemieszczeniu aorty zstępującej wykonuje się okrężne zespolenie ciągle metodą koniec-do-boku (ryc. 4A, B). Dodatkowym utrudnieniem może być odejście tętnicy podobojczykowej w okolicy zwężonej cieśni lub wręcz poniżej, od tkanki przewodowej. W takiej sytuacji zasadne wydaje się niezależne przeszczepienie lewej tętnicy podobojczykowej do pnia lewej tętnicy szyjnej wspólnej, z zespoleniem metodą koniec-do-boku. Kontrola hemostazy w obszarze rozległej preparatyki kończy zabieg (ryc. 5).

Warunkiem kwalifikacji noworodka do proponowanej procedury jest szczegółowa ocena anatomii wad łuku aorty, ze zwróceniem szczególnej uwagi na pomiar odległości między aortą wstępującą i okolicą połączenia PDA z aortą zstępującą. Optymalnie zaleca się wykonanie diagnostycznego badania echokardiograficznego przez kardiologa doświadczonego w ocenie i kwalifikacji przedoperacyjnej, współpracującego z operatorem. Po zakończeniu operacji z zespoleniem koniec-do-boku przepływ do aorty zstępującej odbywa się z pominięciem odcinka łuku, którego hipoplastyczną strukturę wykorzystuje się jedynie do zachowania



Rycina 5. Schemat anatomiczny po zespoleniu koniec-do-boku: dystalny odcinek hipoplastycznego łuku aorty przejmuje rolę początkowego odcinka lewej tętnicy podobojczykowej, ciągłość aorty jest odtworzona dzięki zespoleniu proksymalnemu z aortą zstępującą; RPA (*right pulmonary artery*) – prawa tętnica płucna; PDA (*patent ductus arteriosus*) – przewód tętniczy; LPA (*left pulmonary artery*) – lewa tętnica płucna

ciągłości i zapewnienia odaortalnego dopływu do lewej tętnicy podobojczykowej. Podstawową zaletą tej techniki jest możliwość jej zastosowania bez wykorzystania krążenia pozaustrojowego, z dostępu bocznego, w granicach i z wykorzystaniem zdrowych, własnych tkanek pacjenta.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów

Abstract

Introduction. Coarctation of the aorta is a congenital heart defect defined as aortic narrowing at the isthmus. It may occur in association with other defects, which requires a discussion regarding the choice of optimal therapy. Critical aortic coarctation with aortic hypoplasia and so-called bovine trunk anatomy is one of the more challenging forms of this defect, characterized by a common origin of the brachiocephalic trunk and the left common carotid artery, which form a common vessel extending as a direct continuation of the ascending aorta. Therapeutic decisions are made depending on the distance between the ascending aorta and the isthmus and descending aorta, taking into account the typical management of hypoplastic aortic arch.

Material and methods. The clinical presentation in the neonatal period includes weak or absent femoral pulse, pallor, apathy, dyspnea and signs of systemic hypoperfusion with progressive lung edema and acidosis. The diagnosis is mostly based on echocardiography while magnetic resonance imaging or computed tomography allow detailed imaging of the collateral vessels. The most important diagnostic issues are the anatomy of the defect, severity of concomitant aortic isthmus narrowing, and its hemodynamic effect. The medical management is directed at maintaining patency of the ductus arteriosus with prostaglandin E1 infusion and an appropriate balance between peripheral systemic and pulmonary resistance. The recommended treatment of choice is an early surgical correction of the aortic arch defect. The aortic arch reconstruction method with ductus-dependent systemic flow preservation implies resection of the coarctation along with the isthmus narrowing and proximal end-to-side anastomosis, with reconstruction of the inflow to the left subclavian artery using a hypoplastic distal segment of the aortic arch. The operation is performed by the left posterolateral thoracotomy without using extracorporeal circulation.

Conclusions. The prerequisite for selecting a neonate for the proposed procedure is a detailed assessment of aortic arch anatomy, with particular attention to the measurement of the distance between the ascending aorta and the area where the ductus arteriosus connects to the descending aorta. The major advantage of this technique is the ability to perform an off-pump procedure via the lateral access, using only healthy native patient tissues for aortic flow restoration.

Key words: congenital heart defects, paediatric cardiac surgery, coarctation of the aorta, aortic arch hypoplasia









Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 634–640

Piśmiennictwo

1. Gross RE, Hufnagel CA. Coarctation of the aorta. *N Engl J Med.* 1945; 233(10): 287–293, doi: 10.1056/nejm194509062331001.
2. Kappetein AP, Gittenberger-de Groot AC, Zwinderman AH, et al. The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991; 102(6): 830–836, indexed in Pubmed: 1960986.
3. Becker AE, Becker MJ, Edwards JE. Anomalies associated with coarctation of aorta: particular reference to infancy. *Circulation.* 1970; 41(6): 1067–1075, doi: 10.1161/01.cir.41.6.1067, indexed in Pubmed: 5482904.
4. Morrow WR, Huhta JC, Murphy DJ, et al. Quantitative morphology of the aortic arch in neonatal coarctation. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 8(3): 616–620, doi: 10.1016/s0735-1097(86)80191-7, indexed in Pubmed: 3745707.
5. Balloon angioplasty for native coarctation of the aorta: acute and mid-term results. *J Invasive Cardiol.* 1997; 9(5): 344–348, indexed in Pubmed: 10762923.
6. Frydrychowicz A, Markl M, Hirtler D, et al. Aortic hemodynamics in patients with and without repair of aortic coarctation: in vivo analysis by 4D flow-sensitive magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 2011; 46(5): 317–325, doi: 10.1097/RLI.0b013e3182034fc2, indexed in Pubmed: 21285892.
7. Chakrabarti S, Kenny D, Morgan G, et al. Balloon expandable stent implantation for native and recurrent coarctation of the aorta – prospective computed tomography assessment of stent integrity, aneurysm formation and stenosis relief. *Heart.* 2010; 96(15): 1212–1216, doi: 10.1136/hrt.2009.170928, indexed in Pubmed: 19744966.

Aortic arch reconstruction method with ductus-dependent systemic flow preservation in a critical ‘bovine trunk’ aortic coarctation treatment

Metoda plastyki łuku aorty z zachowaniem przewodowego przepływu systemowego w leczeniu krytycznej koarktacji o morfologii *bovine trunk*

Ireneusz Haponiuk^{1,2} , Maciej Chojnicki¹ , Konrad Paczkowski¹ , Mariusz Steffens¹,
Anna Romanowicz-Sołtyszewska¹ , Marta Paśko-Majewska¹ ,
Monika Opacian-Bojanowska¹ , Wiktor Szymanowicz¹, Paweł Macko¹,
Katarzyna Gierat-Haponiuk^{1,2} , Katarzyna Leszczyńska³ , Julia Haponiuk¹

¹Department of Paediatric Cardiac Surgery, St. Adalbert's Hospital, Gdansk–Zaspa, Poland

²Department of Health and Biological Sciences, Jędrzej Sniadecki Academy of Physical Education and Sport in Gdansk, Poland

³Chair and Obstetrics and Gynecology Clinic, Medical University of Gdańsk, University Clinical Center in Gdansk, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Haponiuk I, Chojnicki M, Paczkowski K, et al. Metoda plastyki łuku aorty z zachowaniem przewodowego przepływu systemowego w leczeniu krytycznej koarktacji o morfologii *bovine trunk*.

Folia Cardiol. 2019; 14(6): 634–640. DOI: 10.5603/FC.2019.0116. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

Introduction. Coarctation of the aorta is a congenital heart defect defined as aortic narrowing at the isthmus. It may occur in association with other defects, which requires a discussion regarding the choice of optimal therapy. Critical aortic coarctation with aortic hypoplasia and so-called bovine trunk anatomy is one of the more challenging forms of this defect, characterized by a common origin of the brachiocephalic trunk and the left common carotid artery, which form a common vessel extending as a direct continuation of the ascending aorta. Therapeutic decisions are made depending on the distance between the ascending aorta and the isthmus and descending aorta, taking into account the typical management of hypoplastic aortic arch.

Material and methods. The clinical presentation in the neonatal period includes weak or absent femoral pulse, pallor, apathy, dyspnea and signs of systemic hypoperfusion with progressive lung edema and acidosis. The diagnosis is mostly based on echocardiography while magnetic resonance imaging or computed tomography allow detailed imaging of the collateral vessels. The most important diagnostic issues are the anatomy of the defect, severity of concomitant aortic isthmus narrowing, and its hemodynamic effect. The medical management is directed at maintaining patency of the ductus arteriosus with prostaglandin E1 infusion and an appropriate balance between peripheral systemic and pulmonary resistance. The recommended treatment of choice is an early surgical correction of the aortic arch defect. The aortic arch reconstruction method with ductus-dependent systemic flow preservation implies resection of the coarctation along with the isthmus narrowing and proximal end-to-side anastomosis, with reconstruction of the inflow to the left subclavian artery using a hypoplastic distal segment of the aortic arch. The operation is performed by the left posterolateral thoracotomy without using extracorporeal circulation.

Conclusions. The prerequisite for selecting a neonate for the proposed procedure is a detailed assessment of aortic arch anatomy, with particular attention to the measurement of the distance between the ascending aorta and the area where the ductus arteriosus connects to the descending aorta. The major advantage of this technique is the ability to perform an off-pump procedure via the lateral access, using only healthy native patient tissues for aortic flow restoration.

Key words: congenital heart defects, paediatric cardiac surgery, coarctation of the aorta, aortic arch hypoplasia

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 641–647

Introduction

Coarctation of the aorta is a congenital heart defect defined as aortic narrowing at the isthmus [1]. It may occur as an isolated defect or in association with other defects. This seemingly simple anomaly is associated with very varied symptoms, their onset and temporal pattern, potential consequences, and risks for the patient [2]. The current debate on coarctation of the aorta, focused on the optimal surgical technique and timing of surgery, has shifted towards complementary, less invasive approaches based on percutaneous balloon angioplasty and stenting, also in younger patients, and endovascular treatment of thoracic aortic aneurysms. Ongoing controversies arise in patients with coarctation of the aorta accompanying other anomalies, mostly complex intracardiac defects, ventricular septal defect, and various forms of aortic arch hypoplasia.

Anatomy of the defect — critical coarctation of the aorta with aortic hypoplasia with bovine trunk anatomy

One of the more challenging forms of aortic arch hypoplasia with coarctation is so called bovine trunk, characterized by a common origin of the brachiocephalic trunk and the left common carotid artery, which form a common vessel extending as a direct continuation of the ascending aorta. In this anomaly, the proximal aortic arch is not identifiable as a separate structure. The distal aortic arch arising from the area of bovine trunk is usually an extremely hypoplastic structure that takes a relatively long course leftward, to the area of the left subclavian artery and the aortic isthmus (Figure 1). Therapeutic decisions are made depending on the distance between the ascending aorta and the isthmus and descending aorta, *i.e.* the length of the hypoplastic distal arch which is usually measured by echocardiography, taking into account the typical management of hypoplastic aortic arch.

Pathophysiology and clinical manifestation

Critical coarctation in neonates, including bovine trunk anatomy

Critical neonatal coarctation is an extreme periductal aortic narrowing leading to advanced heart failure in the first month of life. Closure of the ductus arteriosus in a neonate with isthmus narrowing leads to reduced perfusion of the lower part of the body, manifesting primarily with reduced or absent femoral pulses. The child is pale, apathetic, with signs of peripheral hypoperfusion. Dyspnoea develops due to excessive pulmonary flow and impending pulmonary oedema. Chest X-ray shows evidence of pulmonary congestion and enlarged cardiac silhouette, with electrocardiographic (ECG) signs of right ventricular overload. Arterial

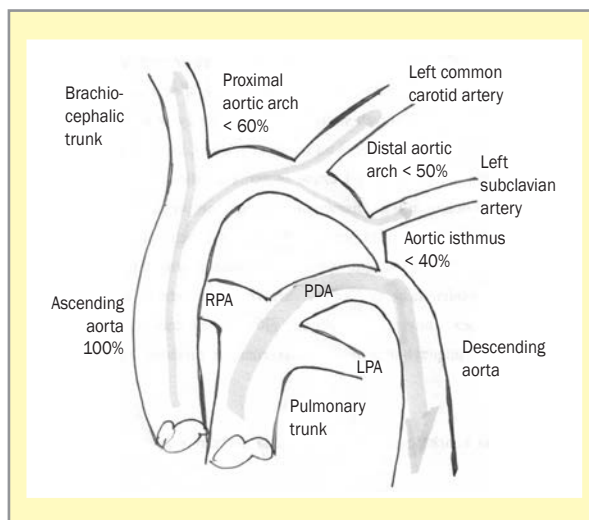


Figure 1. Schematic anatomy of coarctation of the aorta with aortic arch hypoplasia. It is clinically useful to compare the ascending aortic diameter with the arch diameter proximally, distally, and at the isthmus. The diagnosis of aortic arch hypoplasia is based on the reduction of proximal arch diameter below 60%, distal arch diameter below 50%, and the isthmus diameter below 40% of that of the ascending aorta; LPA — left pulmonary artery; PDA — patent ductus arteriosus; RPA — right pulmonary artery

blood gases show progressive metabolic acidosis, initially with respiratory compensation. Arterial oxygen tension (PO_2) is usually normal despite the clinical presentation of pulmonary oedema. Prolonged uncompensated acidosis rapidly leads to secondary multiorgan failure, with renal and hepatic failure, necrotic enterocolitis, and seizures, ultimately resulting in death.

Diagnostic workup and imaging

The most important diagnostic issues are the anatomy of the defect, severity of concomitant aortic isthmus narrowing, and its hemodynamic effect. Collateral circulation is mostly through the intercostal arteries, connecting parasternally with the internal mammary arteries, and posteriorly with the subscapular arteries. Due to resistance generated by severe isthmus stenosis, development of extensive collateral circulation may result in apparently normal femoral arterial pulse, imitating normal aortic flow. In patients with effective collateral circulation, comparative blood pressure measurement, either by a sphygmomanometer or invasively during cardiac catheterization, may not show a difference between upper and lower limbs or between the aorta proximal and distal to the narrowing. Thus, patient selection based only on blood pressure measurements, without precise delineation of the aortic anatomy, is not sufficient.

Echocardiography

Two-dimensional echocardiography allows excellent imaging in the youngest children, neonates and infants. It is currently the standard modality in neonates with this defect, usually sufficient for proper patient selection for surgical treatment. Typical Doppler echocardiography finding in coarctation of the aorta include absence of typical diastolic flow reduction, replaced by mildly reduced diastolic wave known as the "tail" [3]. An important recommendation to improve safety of neonates with suspected coarctation is to perform the echocardiographic examination repeatedly in the first hours and days of life. Although it may be misleading, echocardiographically confirmed normal flow at the isthmus following spontaneous, often delayed closure of the ductus arteriosus is considered an indicator of patient safety.

Fetal echocardiography

Fetal echocardiography may reveal findings suggesting coarctation of the aorta; in the hands of an experienced prenatal cardiologist, its sensitivity has been estimated at about 30%. Already in early pregnancy, beginning from 16–17 to 20 weeks of gestation, evidence of disproportional vessel size, with predominance of the pulmonary artery, right atrial and ventricular enlargement, and so-called arcade configuration of the aortic arch, indicate a likelihood of coarctation of the aorta in the fetus.

Angiography

Conventional angiography is currently rarely used for the diagnosis of typical coarctation but may be useful in case of echocardiographic uncertainties and in patients with unclear aortic arch anatomy, suspicion of additional defects, and in older patients [4].

Magnetic resonance imaging

The aortic arch and proximal ascending aorta are well imaged by magnetic resonance imaging (MRI). This modality, particularly useful in older children and adult patients (in whom it allows better imaging than any other noninvasive modality), also allows detailed imaging of the collateral circulation, including flow mapping in the aorta and collateral vessels [5].

Computed tomography

Computed tomography (CT) is associated with exposure to large radiation dose, which may be particularly concerning in young children that will require repeated imaging in unclear cases. The major advantage of CT is precise imaging in patients with implanted metal stent, those at a high risk of aneurysm development, and with contraindications to MRI [6, 7].

Drug treatment and preparation for cardiac surgery

The medical management in neonates with diagnosed critical coarctation of the aorta and aortic arch hypoplasia is directed at maintaining patency of the ductus arteriosus and an appropriate balance between peripheral systemic and pulmonary resistance. The patient requires peripheral venous access for prostaglandin E1 infusion at the initial dose of 0.025–0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, usually with dose reduction under echocardiographic monitoring of blood flow in the ductus arteriosus. The main risk associated with prostaglandin E1 therapy are neurological symptoms including seizures and apnoea, often necessitating intubation and ventilation. Ventilation at low FiO_2 and arterial carbon dioxide tension (PCO_2) > 45 mm Hg is recommended until correction of acid-base abnormalities and return of effective diuresis, which may be aided by adding dopamine or dobutamine infusion at a low dose (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). In patients who tolerate prostaglandin E1 infusion well and do not require intubation, enteral nutrition is recommended.

The recommended treatment of choice is an early surgical correction of the aortic arch defect.

Surgical treatment

Operative technique – resection of coarctation with isthmus narrowing and proximal end-to-side anastomosis, with restoration of blood flow to the left subclavian artery using the hypoplastic distal aortic arch

The surgery is performed with left posterolateral thoracotomy, with the currently recommended less invasive technique of limited skin incision and muscle protection. With this less extensive chest opening, the serratus anterior and the trapezoid muscles are left outside the main incision line. The chest cavity is opened through the third or sometimes fourth left intercostal space, with somewhat more extensive opening in patients in whom significant collateral circulation is expected. The area of aortic isthmus, distal aortic arch and the left lung hilum is exposed by moving lungs anteriorly. The parietal pleura is opened close to the vessels, allowing aortic mobilization in the area of distal aortic arch, isthmus, ductus arteriosus, descending aorta, and left subclavian artery. The distal aortic arch must be mobilized entirely, along with the initial part of the left common carotid artery. Prominent lymphatic vessels are usually located at the superior aspect of the left subclavian artery, and their damage or incomplete closure using electrocautery may lead to persistent chylothorax in the early postoperative period. A large tributary of the

accessory hemiazygos vein is usually located below, at the aortic isthmus, which must be mobilized and moved sideways during the surgery, or interrupted with closure of both ends in the youngest children. When dissecting vessels, it is helpful to use synthetic atraumatic vascular loops which are temporarily placed under the vessel being freed. Particular attention should be paid to preservation of the vagus nerve that runs at the anterior aspect of the aorta and ductus arteriosus, with identification of the recurrent laryngeal nerve. While the course of the vagus nerve seems consistent, and its trunk is usually a clearly visible and easily identifiable anatomical structure, the course of the recurrent laryngeal nerve may take a number of variants, most commonly looping cephalad under the ductus arteriosus, distal aortic arch, or the left common carotid artery. Preservation of the latter nerve is very important for the patients, particularly the youngest ones, as damage to the recurrent laryngeal nerves results in vocal cord paresis which significantly impairs spontaneous ventilation in the postoperative period. Aortic mobilization requires careful dissecting and freeing all intercostal arteries and collateral vessels within the anterior and posterior walls, and interrupting small arteries supplying the oesophagus, which allows reliable intraoperative aortic clamping and provides additional safety margin in case of an unexpected bleeding during the surgery. Dissecting the posterior aortic wall is associated with a poorly predictable risk of damaging small arteries supplying the spinal cord. The descending aorta is dissected down to the level of several, often dilated intercostal arteries, until it is possible to approximate both aortic ends without undue tension after cutting out the narrowed isthmus and the hypoplastic aortic arch. In older patients, the dilated intercostal vessels may be extremely thin-walled and thus very careful manipulation is advised when freeing them. The last stage is dissection of the ductus arteriosus, with placement of double ligatures for its later closure.

Aortic isthmus narrowing is often accompanied by aortic arch hypoplasia which may significantly limit blood flow to the lower body despite resection of the coarctation with simple end-to-end anastomosis. For this reason, a technique was developed for repairing the isthmus narrowing with concomitant dilation of hypoplastic aortic arch, known as extended end-to-end anastomosis.

In patients with extreme aortic arch hypoplasia, it is necessary to connect the descending aorta with the initial part of the aortic arch using end-to-side anastomosis.

This technique is useful with extreme aortic arch hypoplasia, when aortic isthmus narrowing is accompanied by an anatomic variant known as bovine trunk (Figure 2). In this variant, the ascending aorta extends into a common origin of two vessels, the brachiocephalic trunk and the left common carotid artery, without a discernible proximal aortic arch, considered extremely hypoplastic. Usually,

a narrow hypoplastic distal aortic arch extends leftward, giving rise to the left subclavian artery and extending into a critically narrowed aortic isthmus. In this anomaly, the wall of hypoplastic aortic arch is thin and fragile. The descending aorta is a continuation of a very wide ductus arteriosus, which provides effective outflow from the pulmonary artery while the patient receives prostaglandin therapy, sometimes with clearly felt peripheral pulses. After chest opening with typical lateral exposure, the hypoplastic distal aortic arch is usually completed covered by a wide ductus arteriosus, which may imitate normal aortic anatomy.

A repair of this type of anomaly in a neonate is possible using a typical lateral access. Initially, wide dissection is performed to expose all aortic branches supplying the brain, the aortic isthmus area with the ductus arteriosus, and the descending aorta with intercostal arteries down to a very low level. During the first stage, a DeBakey clamp is placed at the aortic isthmus above the ductus arteriosus, and an additional C-clamp is placed on the distal aortic arch with the left subclavian artery (Figure 3). After the isthmus is interrupted above the clamp, the opening in

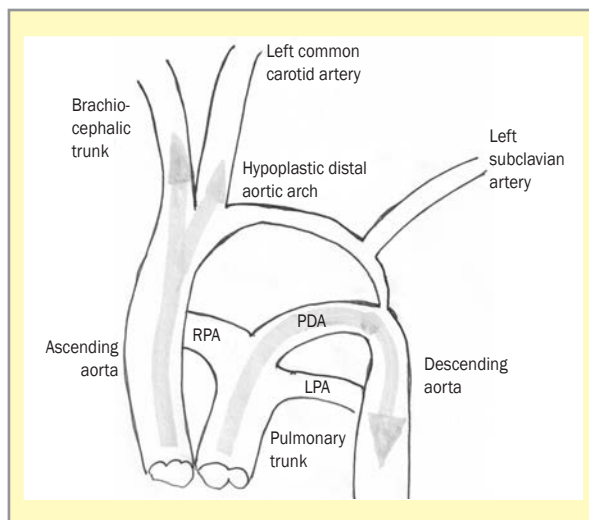


Figure 2. Aortic arch hypoplasia with bovine trunk coarctation. The normal ascending aorta extends into a common origin of two vessels, the brachiocephalic trunk and the left common carotid artery, without a discernible typical proximal aortic arch. The initial part of the aortic arch is thus considered undeveloped (extreme hypoplasia), while the distal arch, connecting to the left subclavian artery and the aortic isthmus, is long, hypoplastic and usually thin-walled. The left subclavian artery originates at the connection of the aortic arch with the critically narrowed isthmus but may be often located more caudally, at the coarctation or even lower, originating from the descending aorta. In this defect, the descending aorta is a continuation of a very wide ductus arteriosus; LPA – left pulmonary artery; PDA – patent ductus arteriosus; RPA – right pulmonary artery

the aortic arch is closed by a suture, and the C-clamp is released. With continuous prostaglandin infusion and preserved patency of the ductus arteriosus, the hemodynamic status remains unchanged at this stage, with the brain and both upper limbs supplied directly by the heart, and the lower body perfused via the ductus arteriosus. Later, after the prostaglandin infusion is stopped and the ductus arteriosus is ligated, the descending aorta is clamped and a wide resection of the narrowed isthmus with periductal tissue is performed. Under brachiocephalic trunk blood flow monitoring (by invasive blood pressure measurement in the right brachial artery), the area of common origin of the common carotid artery from the ascending aorta is closed laterally at the border of the brachiocephalic trunk and the ascending aorta, along with two peripheral vessels supplying the brain. Following lateral opening of the proximal aortic arch at the origin of the brachiocephalic trunk, a circumferential end-to-side anastomosis is performed within the clamps after the descending aorta is pulled up (Figure 4A, B). An additional difficulty may arise if the subclavian artery originates at the narrowed isthmus or even lower, from the ductal tissue. In this setting, an independent transplantation of the left subclavian artery to the left common carotid artery seems warranted with an end-to-side anastomosis. The procedure is concluded by controlling hemostasis within the extensive dissected area (Figure 5).

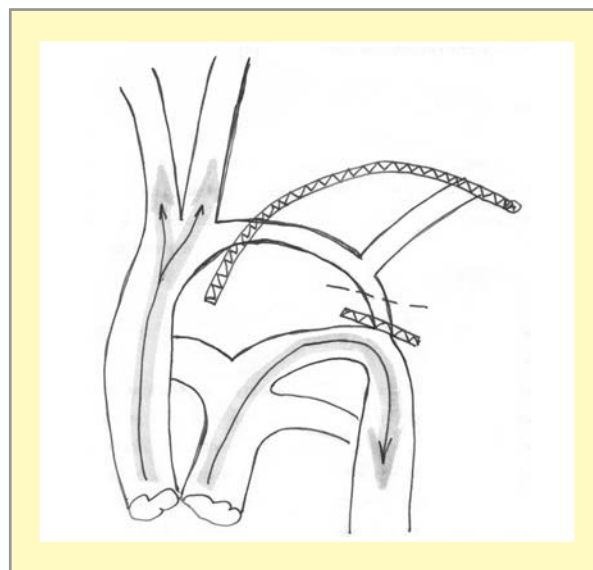


Figure 3. The technique of resecting coarctation with the aortic isthmus and creating a proximal end-to-side anastomosis, with flow restoration to the left subclavian artery using the hypoplastic distal aortic arch. During the initial stage, after wide dissection of all vessels and clamping the hypoplastic aortic arch and the isthmus, the isthmus is interrupted, with its proximal end closure by a continuous suture. After the proximal clamping is released, with continuous patency of the ductus arteriosus during prostaglandin E1 infusion, the hemodynamic status and cerebral and systemic perfusion remain unchanged

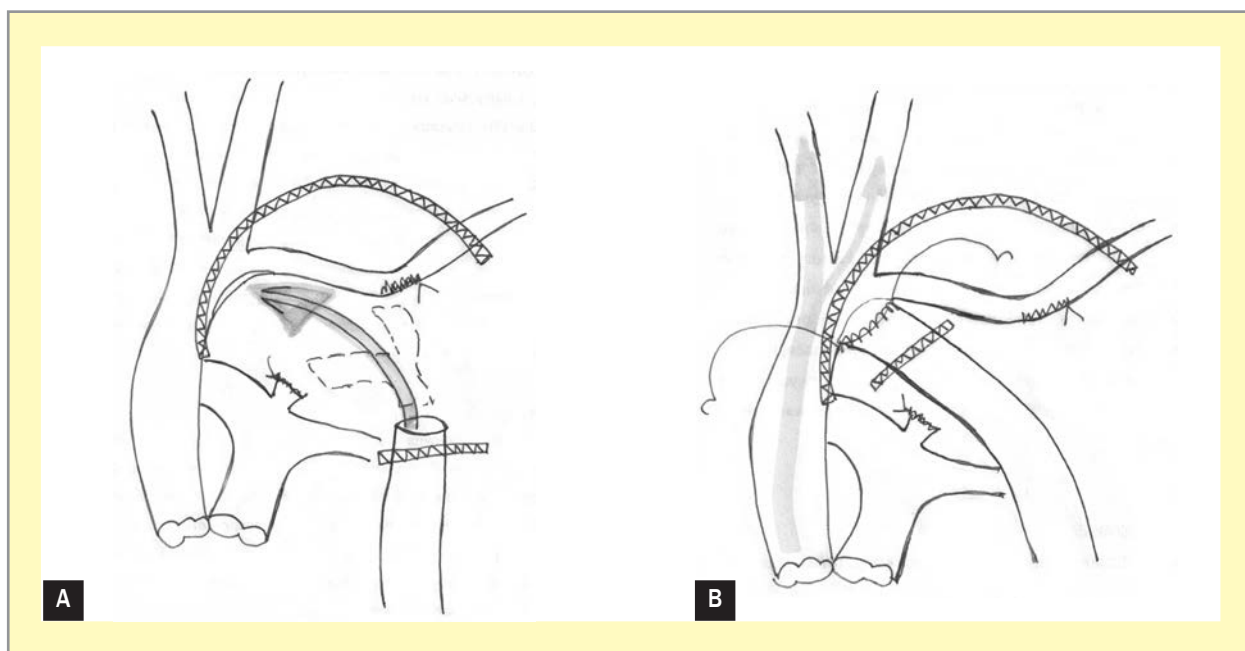


Figure 4A. The next procedural step after clamping is relocated, with moving the proximal C-clamp towards the ascending aorta and tangential brachiocephalic trunk clamping to provide adequate cerebral flow (monitored by invasive blood pressure measurement in the right brachial artery). Aortic wall is opened inferiorly at the distal ascending aorta and the initial part of the hypoplastic aortic arch. Prostaglandin E1 infusion is stopped, and a wide resection of the isthmus area with periductal tissue is performed after ligating the ductus arteriosus and clamping the descending aorta; **B.** An end-to-side anastomosis is performed using a monofilament continuous suture after the clamps are approximated and the descending aorta is pulled upward

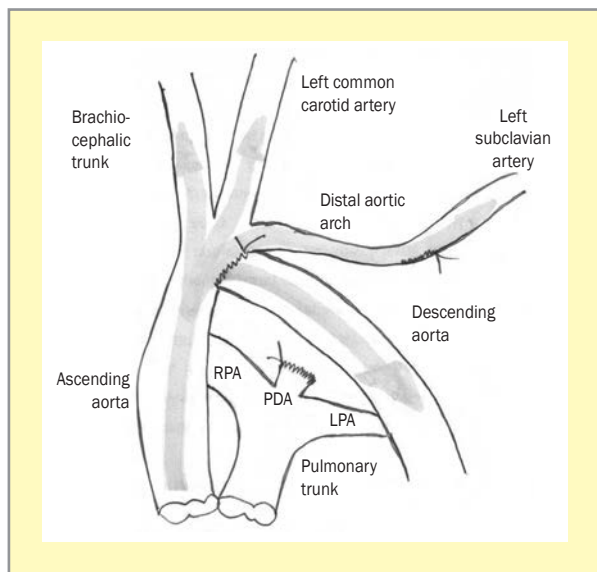


Figure 5. Aortic anatomy after end-to-side anastomosis: the distal hypoplastic aortic arch serves as the initial part of the left subclavian artery, and aortic continuity is restored by proximal anastomosis with the descending aorta; LPA – left pulmonary artery; PDA – patent ductus arteriosus; RPA – right pulmonary artery

The prerequisite for selecting a neonate for the proposed procedure is a detailed assessment of aortic arch anatomy, with particular attention to the measurement of the distance between the ascending aorta and the area where the ductus arteriosus connects to the descending aorta. Optimally, the diagnostic echocardiographic study should be performed by a cardiologist experienced in the preoperative evaluation and patient selection, in cooperation with the cardiac surgical operator. Following end-to-side anastomosis, the inflow to the descending aorta bypasses the hypoplastic aortic arch which only serves to provide aortic continuity and inflow to the left subclavian artery. The major advantage of this technique is the ability to perform an off-pump procedure via the lateral access, using only healthy native patient tissues for aortic flow restoration.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Streszczenie

Wstęp. Koarktacja aorty jest wrodzoną wadą serca definiowaną jako zwężenie aorty w okolicy cieśni. Wada ta może współwystępować z innymi anomaliami, stanowiąc przedmiot dyskusji nad wyborem optymalnej terapii. Krytyczna koarktacja aorty z hipoplazją aorty o anatomii tak zwanej sylwetki byka (ang. *bovine trunk*) to jedna z trudniejszych postaci wady, w której pień ramienno-główny i lewa tętnica szyjna odchodzą wspólnie, początkowo jak wspólne naczynie w kontynuacji aorty wstępującej. Zależnie od odległości aorty wstępującej od cieśni i aorty zstępującej podejmowane są decyzje o sposobie leczenia, z uwzględnieniem postępowania typowego dla hipoplastycznego łuku aorty.

Materiał i metody. Objawy kliniczne pacjentów w okresie noworodkowym obejmują osłabienie lub całkowity brak tętna udowego, błądność, apatię, duszność oraz objawy hipoperfuzji obwodowej z postępującym obrzękiem płuc i kwasicą. W diagnostyce stosuje się przede wszystkim echokardiografię, natomiast rezonans magnetyczny i tomografia komputerowa pozwalają na szczegółowe obrazowanie układu naczyń krążenia obocznego. Najważniejszymi zagadnieniami diagnostycznymi są anatomia wady, towarzyszące jej nasilenie zwężenia cieśni aorty i jego efekt hemodynamiczny. Postępowanie zachowawcze jest ukierunkowane na utrzymanie drożności przewodu tętniczego poprzez infuzję prostaglandyny E1 oraz balansu między oporami obwodowego przepływu systemowego i płucnego. Rekomendowanym leczeniem z wyboru pozostaje wczesna kardiologiczna korekcja wady łuku aorty. Metoda plastyki łuku aorty z zachowaniem przewodowego przepływu systemowego zakłada resekcję koarktacji wraz ze zwężeniem cieśni i proksymalnego zespolenia metodą koniec-do-boku, z odtworzeniem dopływu do lewej tętnicy podobojczykowej z wykorzystaniem hipoplastycznego dystalnego odcinka łuku aorty. Operację wykonuje się z dostępu przez lewostronną tylnoboczną torakotomię, bez zastosowania krążenia pozaustrojowego.

Wnioski. Warunkiem kwalifikacji noworodka do proponowanej procedury jest szczegółowa ocena anatomii wad łuku aorty, ze zwróceniem szczególnej uwagi na pomiar odległości między aortą wstępującą i okolicą połączenia przewodu tętniczego z aortą zstępującą. Podstawowa zaleta tej techniki to możliwość jej wykonania bez zastosowania krążenia pozaustrojowego, z dostępu bocznego, w granicach i z wykorzystaniem zdrowych, własnych tkanek pacjenta.

Słowa kluczowe: wrodzone wady serca, kardiologia dziecięca, koarktacja aorty, hipoplazja łuku aorty

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 641–647

References

1. Gross RE, Hufnagel CA. Coarctation of the aorta. *N Engl J Med.* 1945; 233(10): 287–293, doi: 10.1056/nejm194509062331001.
2. Kappetein AP, Gittenberger-de Groot AC, Zwinderman AH, et al. The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991; 102(6): 830–836, indexed in Pubmed: 1960986.
3. Becker AE, Becker MJ, Edwards JE. Anomalies associated with coarctation of aorta: particular reference to infancy. *Circulation.* 1970; 41(6): 1067–1075, doi: 10.1161/01.cir.41.6.1067, indexed in Pubmed: 5482904.
4. Morrow WR, Huhta JC, Murphy DJ, et al. Quantitative morphology of the aortic arch in neonatal coarctation. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 8(3): 616–620, doi: 10.1016/s0735-1097(86)80191-7, indexed in Pubmed: 3745707.
5. Balloon angioplasty for native coarctation of the aorta: acute and mid-term results. *J Invasive Cardiol.* 1997; 9(5): 344–348, indexed in Pubmed: 10762923.
6. Frydrychowicz A, Markl M, Hirtler D, et al. Aortic hemodynamics in patients with and without repair of aortic coarctation: in vivo analysis by 4D flow-sensitive magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 2011; 46(5): 317–325, doi: 10.1097/RLI.0b013e3182034fc2, indexed in Pubmed: 21285892.
7. Chakrabarti S, Kenny D, Morgan G, et al. Balloon expandable stent implantation for native and recurrent coarctation of the aorta – prospective computed tomography assessment of stent integrity, aneurysm formation and stenosis relief. *Heart.* 2010; 96(15): 1212–1216, doi: 10.1136/hrt.2009.170928, indexed in Pubmed: 19744966.

Postępy farmakoterapii w prewencji chorób serca – skuteczne leki, nieskuteczne suplementy Dane z ostatnich kongresów AHA i ACC

Advances in the pharmacological prevention of the heart diseases
– effective drugs, ineffective diet supplements
Evidence from latest AHA and ACC congresses

Dawid Miśkowiec , Jarosław D. Kasprzak 

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wstęp

Dwa największe amerykańskie kongresy kardiologiczne, jakie się odbyły w ciągu ostatniego roku – *American Heart Association Scientific Session 2018* oraz *American College of Cardiology 2019* – obfitowały jak zwykle w wiele ważnych wyników najnowszych badań klinicznych zaprezentowanych w ramach sesji *late-breaking clinical trials*. Poniżej przedstawiono subiektywną selekcję najciekawszych z nich, w których potwierdzono skuteczność farmakoterapii, jak również kilka doniesień, w których podważono skuteczność niektórych suplementów w zakresie prewencji chorób serca.

Prewencja

Przy obecnym poziomie wiedzy dyskusyjną kwestią pozostaje, czy nienasycone kwasy tłuszczowe omega 3, a wśród nich kwas eikozapentaenowy (EPA, *eicosapentaenoic acid*) oraz kwas dokozaheksaenowy (DHA, *docosahexaenoic acid*), wywierają pożądany wpływ na śmiertelność ogólną, jak również częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Nowych informacji na temat ich działania w zakresie prewencji miały dostarczyć dwa badania zaprezentowane podczas kongresu: REDUCE-IT (prewencja pierwotna i wtórna) oraz VITAL (*VITamin D and Omega-3 Trial*) (prewencja pierwotna).

REDUCE-IT – nowa era prewencji incydentów sercowo-naczyniowych za pomocą dużych dawek estru etylowego EPA?

Badanie REDUCE-IT zaplanowano jako wieloośrodkowe, randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie kliniczne, do którego włączono zarówno pacjentów z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) (grupa poddana prewencji wtórnej), jak i chorych na cukrzycę oraz obciążonych przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka CVD (grupa poddana prewencji pierwotnej). Do badania włączono pacjentów, u których mimo przyjmowania statyny stężenie frakcji triglicerydów (TG, *triglycerides*) wynosiło 134–499 mg/dl, a frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density cholesterol*) cholesterolu mieściło się w zakresie 41–100 mg/dl. Pacjentów losowo podzielono na grupy otrzymującą placebo (olej mineralny) lub 4 g (w 2 dawkach po 2 g) estru etylowego EPA na dobę – organicznego związku chemicznego z grupy kwasów omega 3 będącego wysoko oczyszczoną i stabilną formą [1]. Na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy badania składały się zgon, zawał serca, udar mózgu niezakończony zgonem, rewaskularyzacja wieńcowa lub niestabilna dławica piersiowa (UA, *unstable angina*). Drugorzędowy złożony punkt końcowy obejmował natomiast zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu niezakończony zgonem. Ostatecznie do badania włączono 8179 pacjentów,

spośród których 70,7% stanowili chorzy z grupy prewencji wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych.

Rok od włączenia do badania w grupie otrzymującej ester etylowy EPA obserwowano istotnie większą redukcję stężenia frakcji TG lipidogramu, których stężenia obniżyły się średnio o 18,3% (mediana spadku 39 mg/dl) względem wartości wyjściowych, natomiast w grupie otrzymującej placebo odnotowano ich wzrost o 2,2% (mediana 4,5 mg/dl). Ponadto stężenia cholesterolu frakcji LDL wzrosły zarówno w grupie poddanej interwencji (mediana wzrostu 2 mg/dl), jak i grupie kontrolnej (mediana wzrostu 7 mg/dl), tym niemniej w grupie otrzymującej placebo wzrost ten był o 6,6% wyższy ($p < 0,001$).

Podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego 4,9 roku pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił istotnie rzadziej u pacjentów otrzymujących pochodną EPA niż u pacjentów otrzymujących placebo (17,2% vs. 22,0%; współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,75; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,68–0,83; $p < 0,001$). Odpowiednio częstość drugorzędowego punktu końcowego wynosiła 11,2% w porównaniu z 14,8% (HR = 0,74; 95% CI 0,65–0,83; $p < 0,001$). Co niezwykle zaskakujące, w grupie poddanej interwencji obserwowano istotnie statystycznie 20-procentowe obniżenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (4,3% vs. 5,2%; HR = 0,80; 95% CI 0,66–0,98; $p = 0,03$). W zakresie bezpieczeństwa stosowanego leczenia należy podkreślić, że wśród pacjentów otrzymujących pochodną EPA zaobserwowano istotnie wyższą częstość hospitalizacji z powodu migotania/trzepotania przedsionków (3,1% vs. 2,1%; $p = 0,004$) oraz trend w kierunku częstszego występowania poważnych krwawień (2,7% vs. 2,1%; $p = 0,06$), a same podstawy tego typu działań niepożądanych nie są dokładnie znane.

Wśród głównych zastrzeżeń, jakie wzbudził protokół badania, było wykorzystanie oleju mineralnego (lekkiego, płynnego oleju parafinowego) w grupie przyjmującej placebo, który konsystencją, kolorem i częściowo smakiem miał imitować stosowaną pochodną EPA wykorzystaną w grupie poddanej interwencji. Główne wątpliwości wzbudza fakt, że w grupie przyjmującej placebo odnotowano wzrost stężeń cholesterolu frakcji LDL oraz białka C-reaktywnego oznaczonego metodą wysokoczułą (hs-CRP, *high-sensitivity C-reactive protein*) względem wartości wyjściowych, co mogłoby sugerować negatywne działanie wykorzystanej w placebo substancji, która z założenia powinna być obojętna dla pacjenta. Tym niemniej przedstawione przez badaczy subanalizy (wykluczając chorych, u których te zmiany zaobserwowano) nie wpłynęły na obserwowany efekt istotnej redukcji częstości występowania złożonego punktu końcowego.

Celem tego badania nie było wyjaśnienie korzystnych biologicznie mechanizmów działania pochodnej EPA. Można przypuszczać, że efekt ten może być pochodną działania prowadzącego do obniżenia wartości TG, działania

przeciwzakrzepowego, przeciwpłytkowego oraz stabilizującego błony komórkowe, stabilizującego blaszki miażdżycowe oraz ograniczającego stan zapalny – pleiotropizm ten wykazano w licznych wcześniejszych badaniach [2, 3].

REDUCE-IT Total Events

W badaniu będącym kontynuacją przedstawionych analiz dotyczących skuteczności EPA w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego Bhatt i wsp. [4] udowodnili również, że jego stosowanie według przedstawionego wcześniej protokołu wiąże się nie tylko z redukcją pierwszorazowych incydentów sercowo-naczyniowych, ale istotnie zmniejsza częstość występowania kolejnych niekorzystnych zdarzeń. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena całkowitej częstości incydentów sercowo-naczyniowych (pierwszorazowych i kolejnych), w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru w zakresie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), rewaskularyzacji wieńcowej lub hospitalizacji z powodu UA. Drugorzędowym ocenianym punktem końcowym było wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału lub udaru w zakresie OUN. W badanej grupie 8179 pacjentów, obserwowanych przez blisko 5 lat (mediana 4,9 roku), u 1606 (55,2%) doszło do wystąpienia pierwszorazowo złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, a u 1303 (44,8%) zdarzenie wchodzące w skład złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego było kolejnym już odnotowanym epizodem sercowo-naczyniowym u danego pacjenta (u 762 pacjentów był to 2. epizod, u 541 – 3. lub kolejny). Stosowanie EPA okazało się obniżyć o 30% (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 0,7; 95% CI 0,62–0,78; $p < 0,001$) ryzyko wystąpienia złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, jak również o 28% (RR = 0,72; 95% CI 0,63–0,83; $p < 0,001$) złożonego drugorzędowego punktu końcowego. W przeprowadzonych pogłębionych analizach autorzy wykazali, że stosowanie EPA w dawce 4 g/dobę w grupie 1000 pacjentów przez 5 lat pozwoliłoby uniknąć 12 zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, 42 zawałów serca, 14 udarów w zakresie OUN, 76 rewaskularyzacji wieńcowych oraz 16 hospitalizacji z powodu UA [4].

Stężenie EPA we frakcji fosfolipidów surowicy a ryzyko rozwoju niewydolności serca

Opisane wcześniej niezwykle zachęcające wyniki efektu kardioprotekcyjnego suplementacji EPA na występowanie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (głównie makroangiopatycznych) stały się przyczynkiem do poszukiwania jego korzystnego działania w innych obszarach. W swoim badaniu Block i wsp. [5] podjęli próbę oceny związku między odsetkiem EPA w ogólnej frakcji fosfolipidów osocza a ryzykiem rozwoju niewydolności serca (HF, *heart failure*). Do swojego prospektywnego, kohortowego, obserwacyjnego badania włączyli oni 6562 pacjentów

w wieku 45–82 lat i dokonali pomiaru wyjściowej frakcji EPA. W trakcie obserwacji klinicznej (mediana czasu obserwacji 13 lat) odnotowano 282 (4,3%) nowe epizody HF: 128 przypadków z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*), 110 przypadków z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) oraz 54 HF z nieokreśloną funkcją skurczową lewej komory (LV, *left ventricle*). Jak wykazali autorzy, odsetek frakcji EPA fosfolipidów osocza liniowo korelował z obniżeniem ryzyka rozwoju HF, niezależnie od jej typu (HR 0,73; 95% CI 0,60–0,91; dla wartości zlogarytmizowanej %EPA), a zależność ta utrzymywała się po skorygowaniu względem wieku, płci, poszczególnych frakcji lipidogramu oraz chorób współistniejących, takich jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze (AH, *arterial hypertension*) [5].

VITAL — ocena skuteczności suplementacji kwasów omega 3 oraz witaminy D3 w prewencji pierwotnej występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz nowotworów

Blisko połowa dorosłych osób w krajach zachodnich przyjmuje suplementy diety. W trakcie ostatniej dekady liczba osób przyjmujących preparaty na bazie oleju rybnego wzrosła dziesięciokrotnie, a czterokrotnie w przypadku osób suplementujących witaminę D3. A wszystko to w czasach, gdy nie dysponujemy wynikami badań przedstawiającymi jednoznaczne dowody przemawiające za zdrowotnymi korzyściami płynącymi z tego typu długotrwałej suplementacji. Nowych informacji w tym zakresie miało dostarczyć badanie VITAL, które zostało zaprojektowane, jako wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie obserwacyjne, którego celem była ocena wpływu suplementacji kwasów omega 3 oraz witaminy D3 w prewencji pierwotnej na częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz nowotworów w populacji ogólnej. Do badania włączono mężczyzn w wieku 50 lat i więcej oraz kobiety w wieku 55 lat i starszych. Pierwotnymi złożonymi punktami końcowymi było wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego (MACE, *major adverse cardiac event*) w postaci zawału serca, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz inwazyjnego nowotworu jakiegokolwiek typu. Drugorzędowymi punktami końcowymi były wszystkie poszczególne składowe pierwszorzędowego punktu końcowego z osobna oraz pierwszorzędowy złożony punkt końcowy poszerzony o rewaskularyzację wieńcową (przezskórna interwencja wieńcowa [PCI, *percutaneous coronary intervention*] lub pomostowanie aortalno-wieńcowe [CABG, *coronary artery bypass grafting*]), nowotwór swoisty dla poszczególnych układów oraz zgon z powodu nowotworu. Oceniano również bezpieczeństwo stosowania terapii.

VITAL — kwasy omega 3 a incydenty sercowo-naczyniowe oraz nowotwory

Analizą dotyczącą suplementacji kwasów omega 3 objęto sumarycznie 25 791 pacjentów w średnim wieku 67,1 roku. Interwencja polegała na suplementacji preparatu kwasów omega 3 w dawce 1 g/dobę (1 g oleju rybnego zawierającego 840 mg kwasów tłuszczowych, w tym 460 mg EPA oraz 380 mg DHA). Mediana czasu obserwacji wynosiła ponad 5 lat. W obserwacji nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania incydentów MACE między grupami (MACE wystąpiły u 386/12 933, czyli 2,98% pacjentów w grupie otrzymującej kwasy omega 3 oraz u 419/12 938, czyli 3,23% pacjentów w grupie otrzymującej placebo — współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,92; 95% CI: 0,80–1,06; $p = 0,24$). Nowo rozpoznany nowotwór inwazyjny w trakcie obserwacji klinicznej odnotowano u podobnego odsetka pacjentów obydwu grup (820 pacjentów w grupie przyjmującej omega 3 oraz 797 w grupie przyjmującej placebo; HR = 1,3; 95% CI: 0,93–1,13; $p = 0,56$). W analizie kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych nie obserwowano również istotnych różnic w zakresie częstości występowania złożonego punktu końcowego rozszerzonego o konieczność rewaskularyzacji (HR = 0,93; 95% CI: 0,82–1,04), udaru mózgu (HR = 1,04; 95% CI: 0,83–1,31), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR = 0,96; 95% CI: 0,76–1,21) oraz zgonu z powodu nowotworu (HR = 0,97; 95% CI: 0,79–1,20). Odnotowano natomiast mniejsze ryzyko zwału serca w grupie otrzymującej kwasy omega 3 (HR = 0,72; 95% CI: 0,59–0,90), co częściowo wydaje się być zgodne z wynikami wcześniej omówionego badania REDUCE-IT. Nie odnotowano również istotnych różnic między grupą otrzymującą kwasy omega 3 a grupą przyjmującą placebo w zakresie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (3,81% vs. 3,75%; HR = 1,02; 95% CI: 0,90–1,15; łącznie 978 zgonów w czasie obserwacji). Ponadto w analizie podgrup wykazano, że potencjalnie największą korzyść z suplementacji kwasów omega 3 w zakresie prewencji MACE mogą odnieść osoby z niskim spożyciem oleju pochodzenia rybnego, zdefiniowanym jako przeciętne spożywanie tygodniowo mniej niż 1,5 posiłku na bazie ryb. W tej grupie pacjentów suplementacja omega 3 wiązała się z obniżeniem o 19% ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (HR = 0,81; 95% CI: 0,67–0,98).

W zakresie analizy dotyczącej bezpieczeństwa, nie obserwowano wpływu suplementacji kwasów omega 3 na częstość istotnych krwawień, objawów ze strony układu pokarmowego, czy też innych poważnych działań niepożądanych [6]. Trwają dalsze analizy dotyczące wpływu kwasów omega 3 na występowanie cukrzycy, migotania przedsionków, funkcji poznawczych, zaburzeń autoimmunologicznych i innych schorzeń, które mogą wpłynąć istotnie na ostateczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z suplementacją kwasów omega 3 [6].

VITAL — witamina D3 a incydenty sercowo-naczyniowe oraz nowotwory

W przypadku analizy badania VITAL dotyczącej suplementacji witaminy D3 ostatecznie randomizacji poddano 25 871 pacjentów. Podzielono ich do grupy otrzymującej placebo (n = 12 944) oraz grupy poddanej interwencji w postaci suplementacji witaminy D3 (cholekalcyferolu) w dawce 2000 j.m./dobę (n = 12 927). Średni wiek badanej populacji wynosił 67,1 roku, blisko połowa pacjentów była obciążona AH (49,8%), a 13,7% chorowało na cukrzycę. Średni wyjściowe stężenie witaminy D3 wynosiło $30,8 \pm 10,0$ ng/ml, u 12,7% pacjentów wartość ta była niższa od 20 ng/ml (ciężki niedobór), a u 32,2% stężenia witaminy D3 mieściły się w zakresie 20–30 ng/ml (niedobór). W grupie poddanej interwencji średnie stężenie witaminy D3 po roku obserwacji wzrosło o 40% (ze średnio 29,9 ng/ml do 41,8 ng/ml), natomiast w grupie kontrolnej pozostało niezmiennione. W trakcie czasu obserwacji, którego mediana wynosiła ponad 5 lat, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania MACE (przyjmujący placebo — 3,16% vs. przyjmujący witaminę D3 — 3,06%; HR 0,97%, 95% CI: 0,85–1,12) oraz nowotworów (przyjmujący placebo — 6,36% vs. przyjmujący witaminę D3 — 6,13%; HR 0,96, 95% CI: 0,88–1,06). W zakresie drugorzędowych punktów końcowych nie obserwowano również istotnych różnic w ryzyku zgonu z powodu jakiegokolwiek nowotworu (HR 0,83; 95% CI: 0,67–1,02). Nie odnotowano wpływu suplementacji witaminy D3 na ryzyko wystąpienia żadnego z nowotworów: piersi (HR 1,02; 95% CI: 0,79–1,31), prostaty (HR 0,88; 95% CI: 0,72–1,07) oraz jelita grubego i odbytnicy (HR 1,09; 95% CI: 0,73–1,62). Ponadto pogłębiona analiza nie wykazała również wpływu suplementacji witaminy D3 na częstość występowania MACE połączonego z rewaskularyzacją wieńcową (HR 0,96; 95% CI: 0,86–1,08), zawału serca (HR 0,96; 95% CI: 0,78–1,19), udaru w zakresie OUN (HR 0,95; 95% CI: 0,76–1,20), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 1,11; 95% CI: 0,88–1,40), jak również zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,99; 95% CI: 0,87–1,12). Biorąc również pod uwagę wyjściowe stężenia witaminy D3, analiza w podgrupach nie wykazała również korzyści w suplementacji witaminy D3 na ograniczenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz nowotworów u pacjentów z ciężkim niedoborem witaminy D3. Tym niemniej wyniki tej analizy należy interpretować z ostrożnością, ponieważ przez fakt, że ponad 20% (5106/25 304) pacjentów objętych badaniem stanowili pacjenci rasy czarnej, badanie to jest raczej reprezentatywny dla USA, gdzie prowadzono rekrutację, niż np. dla populacji rasy kaukaskiej. Odmienna pigmentacja skóry w przypadku pacjentów ciemnoskórych, a tym samym inna produkcja endogennej witaminy D3 nie była szczegółowo analizowana w czasie, więc nie można wykluczyć tego efektu na otrzymane wyniki.

Niewydolność serca

DECLARE-TIMI 58

Pacjenci z cukrzycą typu 2 są obciążeni wysokim ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego oraz HF. Dapagliflozyna jest związkiem należącym do nowej grupy leków o działaniu hipoglikemizującym — tak zwanych. Działają one jako selektywne inhibitory kontransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2, *sodium-glucose co-transporter 2*) odpowiadającego za zwrotny wychwyt blisko 80% glukozy z moczu pierwotnego. Ich mechanizm działania polegający na ograniczeniu nerkowego wchłaniania zwrotnego glukozy, prowadzący do glikozurii, wiąże się z spadkiem glikemii, ciśnienia tętniczego oraz masy ciała, jednocześnie poprzez efekt diuretyczny pozwalają ograniczyć częstość rehospitalizacji związanych z zaostrzeniem HF.

Celem badania DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) była ocena wpływu stosowania dapagliflozyny na częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiovascular events*), zdefiniowanych jako zgon, zawał serca lub udar niedokrwieny OUN, oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej lub rehospitalizacji z powodu HF w grupie pacjentów z cukrzycą i współistniejącą chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego [7]. Badanie zaprojektowano jako randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie i kontrolowane placebo. Do badania włączono pacjentów z cukrzycą typu 2 i zachowaną funkcją nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej [GFR, *glomerular filtration rate*] > 60 ml/min) oraz wcześniej rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienna serca, choroba miażdżycowa naczyń mózgowych, choroba naczyń obwodowych) lub obciążonych współistniejącymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (wiek ≥ 55 lat w przypadku mężczyzn lub ≥ 60 lat w przypadku kobiet i współistniejący ≥ 1 z następujących czynników ryzyka: AH, dyslipidemia, nikotynizm). W badaniu wzięły udział 882 ośrodki z 33 krajów, rekrutując ostatecznie grupę 17 160 pacjentów (8582 pacjentów otrzymało dapagliflozynę w dawce 10 mg/dobę, a 8578 pacjentów placebo), w średnim wieku około 64 lat, głównie mężczyzn (63%). W momencie włączenia do badania 10% pacjentów miało wcześniej rozpoznaną HF. Średnia wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) wynosiła $8,3 \pm 1,2\%$, a od momentu rozpoznania cukrzycy minęło średnio 11 (6–16) lat. Pacjentów poddano obserwacji klinicznej, której mediana czasu wynosiła 4,2 (3,9–4,4) roku.

W grupie otrzymującej dapagliflozynę obserwowano istotnie rzadsze występowanie złożonego punktu końcowego w postaci zgonu lub rehospitalizacji z powodu zaostrzenia HF (4,9% vs. 5,8%; HR 0,83; 95% CI 0,73–0,96; p = 0,005), a różnice te wynikały głównie z niższej częstości rehospitalizacji z powodu HF w grupie otrzymującej dapagliflozynę

(HR 0,73; 95% CI: 0,61–0,88). Nie odnotowano natomiast różnic między grupami w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,98; 95% CI: 0,82–1,17), jak również w zakresie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,93; 95% CI: 0,82–1,04). Ponadto stosowanie dapagliflozyny nie wiązało się z rzadszym występowaniem MACE niż w grupie otrzymującej placebo (8,8% vs. 9,4%; HR 0,93; 95% CI: 0,84–1,03; $p = 0,17$), a różnice te nie zależały od tego, czy u pacjentów rozpoznano wcześniej chorobę układu sercowo-naczyniowego, czy obecne były tylko czynniki jej ryzyka. Ponadto w grupie otrzymującej dapagliflozynę odnotowano istotnie większe względem przyjmujących placebo obniżenie stężenia HbA_{1c} (średnio o 0,42%), SBP (średnio o 2,7 mm Hg) oraz masy ciała (średnio o 1,8 kg). W zakresie bezpieczeństwa stosowanej terapii obserwowano wyższe ryzyko związanych bezpośrednio z glikozurią istotnych zakażeń narządów płciowych prowadzących do przerwania leczenia wśród pacjentów otrzymujących dapagliflozynę (0,9% vs. 0,1%; HR 8,36, 95% CI: 4,19–16,68; $p < 0,001$). W podsumowaniu autorzy podkreślili, że zastosowanie inhibitorów SGLT2 powoduje znacznie wyraźniejszy efekt w odniesieniu do prewencji epizodów zaostrzeń przewlekłej HF oraz jej nowych przypadków niż w prewencji samych zdarzeń sercowo-naczyniowych, których podłożem jest proces miażdżycowy. Trwają badania, które pozwolą jednoznacznie ocenić ten efekt dapagliflozyny w określonej populacji pacjentów z udokumentowaną HF.

EMPA-Heart Cardiolink-6

Kolejnym badaniem służącym ocenie działania innego inhibitora SGLT2 – empagliflozyny w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i współistniejącą HF było badanie EMPA-Heart Cardiolink-6. W odniesieniu do empagliflozyny udowodniono skuteczność w redukcji śmiertelności sercowo-naczyniowej w grupie chorych na cukrzycę typu 2, jednak dokładny mechanizm tego działania wciąż pozostaje niejasny, a w szczególności bez odpowiedzi pozostaje pytanie, czy jej stosowanie może bezpośrednio wpływać na proces przebudowy mięśnia sercowego. Badanie EMPA-Heart było kontynuacją obserwacji klinicznej innego badania – EMPA-REG OUTCOME, opublikowanego w 2015, którym objęto 7020 chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wykazano w nim, że stosowanie empagliflozyny wiąże się z istotnie niższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (3-proc. redukcja), mniejszą częstością hospitalizacji z powodu HF (redukcja o 35%) oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (redukcja o 32%).

Do badania EMPA-HEART badacze objęli randomizacją 97 pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz wywiadem potwierdzonej choroby niedokrwiennej serca (wcześniejsza rewaskularyzacja lub przebyty zawał serca) do leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg/dobę ($n = 49$) lub do przyjmowania placebo ($n = 48$) i poddali ocenie czynnościowej i strukturalnej ich serca w badaniu rezonansu magnetycznego

po 6 miesiącach leczenia. Z badania wyłączono chorych z ciężką dysfunkcją skurczową lewej komory (LV, *left ventricle*) (frakcja wyrzutowa [EF, *ejection fraction*] < 30%), zdekompensowaną HF (IV klasa wg *New York Heart Association* [NYHA]) oraz źle kontrolowaną cukrzycą (HbA_{1c} > 10%). Pierwotnym punktem końcowym była ocena masy mięśnia LV w 6. miesiącu badania, a drugorzędowymi inne parametry LV, takie jak objętość końcoworozkurczowa, objętość końcowoskurczowa, wartość EF oraz zmiana biomarkerów w czasie (N-końcowego fragmentu propetydu natriuretycznego typu B [NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*], troponin I, białka sST2 [*soluble suppression of tumourigenicity*]). Średnia wieku włączonych do badania pacjentów wynosiła około 63 lata, w większości byli to mężczyźni (93%) ze współistniejącym AH (91%), a średni czas od rozpoznania cukrzycy wynosił około 11 lat. W grupie otrzymującej empagliflozynę odnotowano istotne obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) (średni spadek o 6,7; 95% CI: 2,3–11,2 mm Hg; $p = 0,003$) oraz brak istotnej zmiany rozkurczowego ciśnienia tętniczego ($p = 0,22$), natomiast w grupie otrzymującej placebo nie zaobserwowano żadnych różnic w tym zakresie. Ponadto w grupie otrzymującej empagliflozynę obserwowano również większy wzrost hematokrytu (2,4% vs. 0,4%; $p = 0,006$). Co najciekawsze, w grupie poddanej interwencji odnotowano istotne zmniejszenie zindeksowanej masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass indexed*) (średnio o 3,35 [95% CI: 0,81–3,35] g/m²; $p = 0,01$), niezależnie od przyjętego rodzaju indeksacji (do powierzchni ciała, do wzrostu). W pogłębionej analizie zaobserwowano dużo bardziej ograniczony remodeling LV (zmniejszenie LVMI) w grupie pacjentów z wyjściowo większą LVMI (> 60g/m²). Nie odnotowano natomiast istotnych zmian w czasie w zakresie stężeń NT-proBNP, troponin oraz białka sST2, co było prawdopodobnie efektem ich wyjściowo niskich wartości. Co istotne, częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 6 miesięcy obserwacji była porównywalna w obu grupach. Badanie to dostarczyło istotnych wyników „translacyjnych” wskazujących na bezpośredni sercowy wpływ empagliflozyny na zmniejszenie masy LV – parametru, w odniesieniu do którego wykazano wcześniej ścisły związek z rokowaniem. Autorzy zasugerowali również, że wpływ na remodeling serca może być efektem klasy flozyn wykazujących bardzo podobny wpływ na rokowanie w zakresie zmniejszenia częstości incydentów sercowo-naczyniowych obserwowany w poprzednich badaniach, na podstawie czego można przypuszczać, że inhibitory SGLT2 mogą pozytywnie działać na prewencję niekorzystnego remodelingu serca [8].

PIONIEER-HF

Zaostrzenie przewlekłej HF wiąże się z wysokim ryzykiem nieplanowanych rehospitalizacji oraz śmiertelności z nią związanej w obserwacji krótkoterminowej. Podstawami

współczesnego leczenia ostrej HF są ograniczenie zastoiny (diuretyki dożylnie [*i.v.*, *intravenous*]) oraz wsparcie hemodynamiczne (leki działające wazodylatoryjnie i inotropowo dodatnio), co pozostaje praktycznie niezmiennym od kilkadziesiąt lat. Pozytywne efekty zastosowania nowej grupy leków – antagonistów receptorów angiotensyny II i inhibitorów neprilizyny (ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*) – sakubitrylu/walsartanu, poprawiających przeżycie oraz obniżających ryzyko rehospitalizacji z powodu zaostrzenia HF, potwierdzono w populacji pacjentów z przewlekłą HFrEF w badaniu PARADIGM-HF. Natomiast rola ARNI w fazie ostrej, zdekompenzowanej HF pozostaje wciąż nieznana, a informacji na temat potencjalnych korzyści płynących z wczesnej inicjacji leczenia sakubitrylem/walsartanem w tej grupie chorych miało dostarczyć badanie PIONEER-HF [9].

Badanie zaprojektowano jako wieloośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grupy kontrolnej, do którego w 129 ośrodkach na terenie Stanów Zjednoczonych (USA) rekrutowano pacjentów z ostrą dekompenzacją przewlekłej HFrEF. Pacjentów po wstępnej stabilizacji hemodynamicznej poddano randomizacji do grupy interwencyjnej (docelowa dawka 97 mg sakubitrylu i 103 mg walsartanu 2 ×/d.) lub do grupy kontrolnej otrzymującej enalapril (docelowa dawka 10 mg 2 ×/d.). Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności terapii była ocena zmiany stężenia NT-proBNP w 4. i 8. tygodniu obserwacji względem wartości wyjściowych. Natomiast w zakresie bezpieczeństwa oceniano częstości pogorszenia funkcji nerek, hiperkaliemii, objawowej hipotensji oraz obrzęku naczynioruchowego.

Ostatecznie do badania włączono 881 pacjentów (440 pacjentów włączono do grupy otrzymującej sakubitryl/walsartan, a 441 pacjentów do grupy otrzymującej enalapril) o średniej wieku 61 ± 14 lat, głównie mężczyzn (72,1%). Spośród pacjentów, którym wcześniej postawiono diagnozę HF (65,4%), większość (59,5%) była hospitalizowana z powodu jej zaostrzenia w ostatnim roku. W momencie przyjęcia do szpitala 52,1% pacjentów nie otrzymywało inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) ani sartanu. Mediana stężenia NT-proBNP w momencie przyjęcia do szpitala wynosiła 4812 (3050–8745) pg/ml. Przeważająca większość pacjentów w trakcie pobytu w szpitalu otrzymała furosemid *i.v.* (93%), a wsparcie lekami o działaniu inotropowym otrzymało 7,7%. Mediana czasu hospitalizacji związanej z zaostrzeniem HF wynosiła 5,2 (4,09–7,24) dni.

W trakcie obserwacji klinicznej uzyskano istotnie wyższą redukcję stężenia NT-proBNP w czasie – średnie obniżenie w 4. i 8. tygodniu wynosiło 46,7% w grupie otrzymującej sakubitryl/walsartan w porównaniu z 25,3% w grupie otrzymującej enalapril ($p < 0,001$), a istotne różnice w obniżeniu stężenia NT-proBNP na korzyść grupy poddanej interwencji odnotowywano już tydzień od momentu włączenia do badania. Co szczególnie interesujące, zmianie

stężenia NT-proBNP towarzyszyła również istotnie większa redukcja średnich stężeń troponin T oznaczanych metodą wysokoczułą (hs-TnT) (obniżenie w grupie otrzymującej sakubitryl/walsartan vs. otrzymujący enalapril: 36,6% vs. 25,2%; $p < 0,05$). Ponadto w dodatkowo przeprowadzonych subanalizach wczesne włączenie sakubitrylu/walsartanu w grupie poddanej interwencji wiązało się z niższym o 44% ryzykiem rehospitalizacji w okresie 8 tygodni od włączenia do badania (HR 0,56; 95% CI 0,37–0,84). W zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych różnic pod względem częstości pogorszenia funkcji nerek, hiperkaliemii, objawowej hipotensji ani obrzęku naczynioruchowego między obiema grupami.

Badanie PIONEER-HF było pierwszym, w którym potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność wczesnej inicjacji leczenia ARNI w populacji pacjentów ze zdekompenzowaną HF, nowo rozpoznaną ostrą HF, jak również u pacjentów, którzy nie przyjmowali dotychczas leków z grupy inhibitorów ACE/sartanów bądź ich dawki nie były optymalne. Co szczególnie istotne, korzystnemu wpływowi sakubitrylu/walsartanu na obniżenie stężenia NT-proBNP, będącego biomarkerem aktywacji neurohormonalnej i stresu hemodynamicznego, a jednocześnie markerem prognostycznym złego rokowania, towarzyszyło istotne obniżenie stężenia hs-TnT – kolejnego biomarkera odzwierciedlającego uszkodzenie miokardium i bezpośrednio związanego z gorszym rokowaniem odległym u pacjentów z HF. Tym niemniej, aby móc jednoznacznie ocenić wpływ strategii wczesnej inicjacji leczenia ARNI w tej populacji pacjentów na wystąpienie twardych punktów końcowych (zgon, niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe), trzeba zaczekać na wyniki dalszej obserwacji klinicznej.

INFINITY – trudności w wyborze optymalnych celów terapeutycznych w nadciśnieniu

W badaniu INFINITY badacze podjęli się oceny wpływu intensywnego (w porównaniu ze standardową) ambulatoryjnego obniżenia ciśnienia tętniczego na poprawę sprawności fizycznej oraz funkcji poznawczych u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 rż.) ze źle kontrolowanym AH. Do badania włączono chorych z SBP w pomiarach gabinetowych w zakresie 150–170 mm Hg leczonych przynajmniej jednym lekiem hipotensyjnym oraz pacjentów z SBP ponad 170 mm Hg nieleczonych lub przyjmujących maksymalnie jeden lek hipotensyjny, a także pacjentów ze średnim dobowym SBP większym lub równym 140 mm Hg. U każdego chorego wyjściowo oraz po zakończeniu obserwacji oceniano obszary patologicznego wzmocnienia istoty białej mózgowia oraz prędkość marszu. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były zmiany obu wymienionych wyżej parametrów w czasie obserwacji. Do badania włączono ostatecznie 199 pacjentów w średnim wieku 80 lat, których poddano 3-letniej obserwacji. Do grupy leczonej intensywnie (cel

≤ 130 mm Hg, osiągnięte średnie dobowe SBP 131 mm Hg) włączono 99 pacjentów, a do grupy poddanej standardowej terapii (cel SBP ≤ 145 mm Hg, osiągnięto 146 mm Hg) zrekrutowano 100 chorych. W okresie obserwacji wykazano, że intensywne obniżanie SBP istotnie zmniejszyło progresję zmian podkorowych (pośredniego wykładnika naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu – zmiana procentowa w grupie poddanej interwencji w obszarze wzmocnienia istoty białej: 0,29% vs. 0,48%; p = 0,03). Natomiast intensywna farmakoterapia AH nie przekładała się w żaden sposób na zmianę sprawności fizycznej – nie odnotowano istotnych różnic w zakresie zmiany prędkości marszu w czasie między grupami (p = 0,91) ani nie wpłynęła na zmianę funkcji poznawczych (brak istotnych zmian w czasie w wynikach uzyskiwanych z użyciem testu *Symbol Digit Modality* między grupami; p = 0,29). Wyniki odzwierciedlają trudności w wytyczeniu jednolitego celu leczenia AH w grupie seniorów, nie wykluczając jednak wpływu na tempo uszkodzania tkanki mózgowej [10].

Piśmiennictwo

1. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019; 380(1): 11–22, doi: 10.1056/NEJMoa1812792, indexed in Pubmed: 30415628.
2. Borow KM, Nelson JR, Mason RP. Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015; 242(1): 357–366, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.035, indexed in Pubmed: 26253795.
3. Mason RP, Dawoud H, Jacob RF, et al. Eicosapentaenoic acid improves endothelial function and nitric oxide bioavailability in a manner that is enhanced in combination with a statin. *Biomed Pharmacother.* 2018; 103: 1231–1237, doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.118, indexed in Pubmed: 29864903.
4. Bhatt DL, Steg PhG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(22): 2791–2802, doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.032, indexed in Pubmed: 30898607.
5. Block RC, Liu L, Herrington DM, et al. Predicting risk for incident heartfailure with omega-3 fatty acids: from MESA. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(8): 651–661, doi: 10.1016/j.jchf.2019.03.008, indexed in Pubmed: 31302044.
6. Manson JE, Bassuk SS, Buring JE, et al. VITAL Research Group, VITAL Research Group, VITAL Research Group. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med.* 2000; 343(1): 16–22, doi: 10.1056/NEJM200007063430103, indexed in Pubmed: 10882764.
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4): 347–357, doi: 10.1056/nejmoa1812389, indexed in Pubmed: 30415602.
8. EMPA-HEART cardioliink-6 trial: a randomized trial evaluating the effect of empagliflozin on left ventricular structure, function and biomarkers in people with type 2 diabetes (T2D) and coronary heart disease. <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4682/presentation/59526> (12.04.2019).
9. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019; 380(6): 539–548, doi: 10.1056/NEJMoa1812851, indexed in Pubmed: 30415601.
10. Intensive vs. standard ambulatory blood pressure lowering to lessen functional decline in the elderly – INFINITY. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/03/16/23/49/infinity> (11.08.2019).

Advances in the pharmacological prevention of the heart diseases – effective drugs, ineffective diet supplements Evidence from latest AHA and ACC congresses

Postępy farmakoterapii w prewencji chorób serca – skuteczne leki, nieskuteczne suplementy. Dane z ostatnich kongresów AHA i ACC

Dawid Miśkowiec , Jarosław D. Kasprzak 

Department of Cardiology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Miśkowiec D, Kasprzak JD. Postępy farmakoterapii w prewencji chorób serca – skuteczne leki, nieskuteczne suplementy. Dane z ostatnich kongresów AHA i ACC. Folia Cardiol. 2019; 14(6): 648–654.

DOI: 10.5603/FC.2019.0117. Należy cytować wersję pierwotną

Introduction

At the two largest American cardiological congresses held over the past year – the American Heart Association Scientific Session 2018 and the American College of Cardiology 2019 – there was, as usual, an abundance of important results of the latest clinical trials presented as part of the late-breaking clinical trials session. The following is a subjective selection of the most interesting of these, which confirmed the effectiveness of pharmacotherapy, as well as several reports that undermined the effectiveness of some supplements in the prevention of heart disease.

Prevention

With the current level of knowledge, it is debatable whether unsaturated omega 3 fatty acids, including eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), have the desired effect on overall mortality as well as the incidence of cardiovascular incidents. New information on their preventive effects was supposed to be provided by two studies presented at the congress: REDUCE-IT (primary and secondary prevention) and VITAL (VITamin D and Omega-3 Trial) (primary prevention).

REDUCE-IT – a new era of prevention of cardiovascular incidents with high doses of EPA ethyl ester?

REDUCE-IT was planned as a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial, which included both patients with documented cardiovascular disease (CVD) (secondary prevention group) and patients with diabetes and CVD (primary prevention group) as well as at least one risk factor.

The study included patients whose triglyceride fraction (TG, triglycerides) was 134–499 mg/dL, and whose low-density lipoprotein (LDL) cholesterol fraction was in the range 41–100 mg/dL. Patients were randomly divided into groups receiving placebo (mineral oil) or 4 g (in two doses of 2 g) of EPA ethyl ester per day – an organic chemical compound from the group of omega 3 acids, which is a highly purified and stable form [1]. The primary composite endpoint of the study was death, myocardial infarction, non-fatal stroke, coronary revascularisation, or unstable angina (UA). The secondary composite endpoint, however, included cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and stroke. Eventually, 8,179 patients were enrolled in the study, of whom 70.7% were patients from the secondary prevention group of cardiovascular incidents.

One year after enrollment in the study, the EPA ethyl ester group had a significantly greater reduction in the concentration of lipid profile TG fractions, the concentrations of which decreased by an average of 18.3% (median decrease of 39 mg/dL) from baseline, while in the placebo group they had increased by 2.2% (median 4.5 mg/dL). In addition, LDL cholesterol increased in both the intervention group (median increase 2 mg/dL) and the control group (median increase 7 mg/dL), but in the placebo group, this increase was 6.6% higher ($p < 0.001$).

During the average follow-up period of 4.9 years, the primary endpoint occurred significantly less frequently in patients receiving the EPA derivative than in those receiving placebo [17.2% vs. 22.0%; hazard ratio (HR) 0.75; 95 percentile confidence interval (CI): 0.68–0.83; $p < 0.001$]. The frequency of the secondary endpoint was 11.2% compared to 14.8% (HR = 0.74; 95% CI: 0.65–0.83; $p < 0.001$). Surprisingly, in the intervention group a statistically significant 20% reduction in the risk of death from cardiovascular causes was observed (4.3% vs. 5.2%; HR = 0.80; 95% CI: 0.66–0.98; $p = 0.03$). In terms of the safety of the treatment, it should be emphasised that a significantly higher incidence of hospitalisation due to atrial fibrillation/atrial flutter (3.1% vs. 2.1%; $p = 0.004$) and a trend towards more frequent major bleeding were observed among patients receiving the EPA derivative. 2.7% vs. 2.1%; $p = 0.06$), and that the exact origin of this type of side effect is not known.

Among the main objections raised by the study protocol was the use of mineral oil (light, liquid paraffin oil) in the placebo group, the consistency, colour and even flavour of which were designed to imitate the EPA derivative used in the intervention group. The main doubts were raised by the fact that there was an increase in LDL cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) relative to baseline in the placebo group. This could suggest an adverse effect of the substance used as the placebo, which by definition should have no effect on the patients. Nevertheless, the subanalysis presented by the researchers (excluding patients in whom these changes were observed) did not affect the observed effect of a significant reduction in the incidence of the complex endpoint.

The purpose of this study was not to explain biologically beneficial mechanisms of the EPA derivative. It can be assumed that this effect may be a derivative of an action leading to a decrease in TG value, anticoagulant, antiplatelet and membrane stabilising effects, stabilising atherosclerotic plaques, and reducing inflammation – this pleiotropism has been shown in numerous previous studies [2, 3].

REDUCE-IT Total Events

In their study, which is a continuation of the presented analyses on the effectiveness of EPA in the prevention of cardiovascular diseases, Bhatt et al. [4] also proved that its use according to the protocol presented earlier is not only

associated with the reduction of first-time cardiovascular incidents, but it also significantly reduces the incidence of subsequent adverse events.

The primary endpoint of the study was to assess the overall incidence of cardiovascular incidents (first-time and subsequent) in the form of cardiovascular death, myocardial infarction, central nervous system (CNS) stroke, coronary revascularisation, or hospitalisation due to UA. The secondary evaluated endpoint was cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke within the central nervous system. In the study group of 8,179 patients, which was observed for nearly five years (median 4.9 years), 1,606 (55.2%) had the first-time composite primary endpoint, and 1,303 (44.8%) an event within the composite primary endpoint. This endpoint was the next already reported cardiovascular episode in a given patient (in the case of 762 patients it was the second episode, in 541 it was the third or subsequent one). The use of EPA was found to reduce (relative risk [RR], 0.7; 95% CI: 0.62–0.78; $p < 0.001$) the risk of having a complex primary endpoint by 30%, as well as (RR = 0.72; 95% CI: 0.63–0.83; $p < 0.001$) the risk of the composite secondary endpoint by 28%. In-depth analyses showed that the use of EPA at a dose of 4 g/day in a group of 1,000 patients for five years would help avoid 12 deaths due to cardiovascular causes, 42 heart attacks, 14 strokes in the CNS, 76 cases of coronary revascularisation, and 16 hospitalisations because of UA [4].

EPA concentration in the serum phospholipid fraction and the risk of developing heart failure

The previously encouraging results of the cardioprotective effect of EPA supplementation on the occurrence of adverse cardiovascular events (mainly macroangiopathic), described above, have contributed to a search for its beneficial effects in other areas. In their study, Block et al. [5] attempted to assess the relationship between the percentage of EPA in the overall plasma phospholipid fraction and the risk of developing heart failure (HF). They included 6,562 patients aged 45–82 in their prospective cohort observational study and measured the baseline EPA fraction. During the clinical follow-up (median 13 years), 282 (4.3%) new episodes of HF were recorded: 128 cases with reduced ejection fraction (HFrEF), 110 cases of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), and 54 HF with left ventricle (LV) systolic function. As demonstrated by the authors, the percentage of plasma phospholipid EPA fractions linearly correlated with a decrease in the risk of developing HF, regardless of its type (HR 0.73; 95% CI: 0.60–0.91; for logarithmised %EPA), and this relationship was maintained after making adjustments according to age, gender, individual lipid profile fractions, and co-morbidities such as diabetes or arterial hypertension (AH) [5].

VITAL — assessment of the effectiveness of omega 3 and vitamin D3 supplementation in the primary prevention of cardiovascular incidents and cancers

Nearly half of adults in Western countries take dietary supplements. Over the past decade, the number of people taking fish oil-based preparations has increased tenfold, and the number of people supplementing with vitamin D3 has increased fourfold. All this is happening at a time when we do not have research results presenting clear evidence of the health benefits of this type of long-term supplementation. New information in this regard was to be provided by the VITAL study, which was designed as a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled observational study aimed to assess the impact of supplementation with omega 3 and vitamin D3 in the primary prevention concerning the incidence of cardiovascular events and cancers in the general population. The study included men aged 50-plus as well as women aged 55-plus. The primary composite endpoints were the occurrence of a major adverse cardiac event (MACE) in the form of a heart attack, stroke or cardiovascular death, and any invasive cancer. The secondary endpoints were all individual components of the primary endpoint separately, and the primary composite endpoint extended by coronary revascularisation (percutaneous coronary intervention [PCI]) or coronary artery bypass grafting [CABG], tumour specific to individual systems, and death caused by cancer. The safety of the treatment was also assessed.

VITAL — omega 3 and cardiovascular incidents and cancers

A total of 25,791 patients with an average age of 67.1 were included in the analysis of omega 3 supplementation. The intervention consisted of supplementation with a 1 g/day omega 3 preparation (1 g of fish oil containing 840 mg of fatty acids, including 460 mg of EPA and 380 mg of DHA). The median follow-up covered more than five years. There were no significant differences in the incidence of MACE incidents between the groups in the follow-up (MACE occurred in 386/12,933, *i.e.* 2.98% of the patients in the omega 3 group and 419/12,938, *i.e.* 3.23% of the patients in the group receiving placebo – HR 0.92; 95% CI: 0.80–10.6; $p = 0.24$). A newly diagnosed invasive tumour during the clinical follow-up was reported in a similar percentage of patients in both groups (820 patients in the omega 3 group and 797 in the placebo group; HR = 1.3; 95% CI: 0.93–1.13; $p = 0.56$). In the analysis of key secondary endpoints, no significant differences were observed in the incidence of the composite endpoint extended by the need for revascularisation (HR = 0.93; 95% CI: 0.82–1.04), stroke (HR = 1.04; 95% CI: 0.83–1.31), death because of cardiovascular causes (HR = 0.96; 95% CI: 0.76–1.21), or death caused by cancer (HR = 0.97; 95%

CI: 0.79–1.20). However, there was a low risk of a heart attack in the group receiving omega 3 (HR = 0.72; 95% CI: 0.59–0.90), which partly seems to be consistent with the results of the REDUCE-IT study discussed earlier. There were also no significant differences between the omega 3 and the placebo groups in the risk of death from any cause (3.81% vs. 3.75%; HR = 1.02; 95% CI: 0.90–1.15; a total of 978 deaths during follow-up). Also, a subgroup analysis showed that potentially the greatest benefit of omega 3 supplementation in terms of MACE prevention could be for people with a low fish oil intake, defined as the average weekly consumption of less than 1.5 fish-based meals. In this group of patients, omega 3 supplementation was associated with a 19% reduction in the risk of adverse cardiovascular events (HR = 0.81; 95% CI: 0.67–0.98).

In terms of safety analysis, no effects of omega 3 supplementation on the incidence of significant bleeding, gastrointestinal symptoms, or other serious adverse effects were observed [6]. Further analysis regarding the effects of omega 3 on diabetes, atrial fibrillation, cognitive function, autoimmune disorders, and other conditions that may significantly impact the final benefit and risk assessment of omega 3 supplementation is ongoing [6].

VITAL — vitamin D3 and cardiovascular incidents/cancer

When analysing the VITAL study for vitamin D3 supplementation, 25,871 patients were randomised. They were divided into a placebo group (N = 12,944) and an intervention group with vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation at a dose of 2,000 units of measure/day (N = 12,927). The average age of the studied population was 67.1 years, nearly half of the patients had AH (49.8%), and 13.7% had diabetes. The average baseline vitamin D3 concentration was 30.8 ± 10.0 ng/mL. In 12.7% of the patients this value was lower than 20 ng/mL (severe deficiency), and in the case of 32.2% of the patients vitamin D3 concentration was in the range of 20–30 ng/mL (deficiency). In the intervention group, the average vitamin D3 concentration increased by 40% after a year of observation (from an average of 29.9 ng/mL to one of 41.8 ng/mL), while in the control group it remained unchanged. During the follow-up period, whose median was more than five years, there were no statistically significant differences between the groups in the frequency of MACE (taking placebo – 3.16% vs. taking vitamin D3 – 3.06%; HR 0.97%, 95% CI: 0.85–1.12) or cancer (taking placebo – 6.36% vs. taking vitamin D3 – 6.13%; HR 0.96, 95% CI: 0.88–1.06). In terms of secondary endpoints, no significant differences were observed when it came to the risk of death from any cancer (HR 0.83; 95% CI: 0.67–1.02). There was no effect of vitamin D3 supplementation on the risk of any of the following cancers: breast (HR 1.02; 95% CI: 0.79–1.31), prostate (HR 0.88; 95% CI: 0.72–1.07), or

large intestine and rectum (HR 1.09; 95% CI: 0.73–1.62). In addition, an in-depth analysis did not show an effect of vitamin D3 supplementation on the incidence of MACE associated with coronary revascularisation (HR 0.96; 95% CI: 0.86–1.08), myocardial infarction (HR 0.96; 95% CI: 0.78–1.19), stroke in the CNS (HR 0.95; 95% CI: 0.76–1.20), death from cardiovascular causes (HR 1.11; 95% CI: 0.88–1.40), or death from any cause (HR 0.99; 95% CI: 0.87–1.12). Also, taking into consideration the baseline vitamin D3 levels, the subgroup analysis also showed no benefit in vitamin D3 supplementation in terms of reducing risk of occurrence cardiovascular incidents and cancers in patients with severe vitamin D3 deficiency. Nevertheless, the results of this analysis should be interpreted with caution, because due to the fact that more than 20% (5,106/25,304) of the patients included in the study were black, the study is more representative for the USA (where recruitment was carried out) than for example for the Caucasian population. Different skin pigmentation in the case of dark-skinned patients, and thus different production of endogenous vitamin D3, was not analysed in detail over time, so its effect on the results cannot be excluded.

Heart failure

DECLARE-TIMI 58

Patients with type 2 diabetes are at a high risk of developing cardiovascular disease and HF. Dapagliflozin is a compound belonging to a new group of drugs with a so-called hypoglycaemic effect. They act as selective inhibitors of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) responsible for the reuptake of almost 80% of glucose from primary urine. Their mechanism of action consisting in limiting renal glucose reabsorption, leading to glycosuria, is associated with a decrease in glycaemia, blood pressure and body weight, while at the same time, thanks to its diuretic effect, they reduce the frequency of rehospitalisations associated with HF exacerbation.

The goal of the DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) study was to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) defined as death, myocardial infarction, or ischaemic stroke, as well as cardiovascular mortality or rehospitalisation due to HF in patients with diabetes and concomitant atherosclerosis of the cardiovascular system [7]. The study was designed as to be randomised, multicentre, double-blind, and placebo-controlled. The study included patients with type 2 diabetes and preserved kidney function (glomerular filtration rate [GFR] > 60 mL/min) and previously diagnosed atherosclerotic cardiovascular disease (coronary heart disease, atherosclerotic cerebrovascular disease, peripheral vascular disease) or burdened with concomitant risk factors for

cardiovascular disease (age ≥ 55 years old for men or ≥ 60 years old for women and a co-existence ≥ 1 of the following risk factors: AH, dyslipidemia, smoking). The study involved 882 centres from 33 countries recruiting a group of 17,160 patients (8,582 patients received dapagliflozin 10 mg/day and 8,578 patients placebo), with a mean age of around 64 years, mainly men (63%). At the time of enrollment, 10% of the patients had been previously diagnosed with HF. The mean glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}) value was 8.3 ± 1.2%, and an average 11 (range 6–16) years had passed since the diagnosis of diabetes. Patients underwent clinical follow-up for an average of 4.2 (3.9–4.4) years.

In the dapagliflozin group, a significantly lower incidence of death or rehospitalisation due to HF exacerbation was observed (4.9% vs. 5.8%; HR 0.83; 95% CI: 0.73–0.96; *p* = 0.005), and these differences were mainly caused by a lower frequency of rehospitalisation due to HF in the dapagliflozin group (HR 0.73; 95% CI: 0.61–0.88). There were no differences between the groups in terms of cardiovascular mortality (HR 0.98; 95% CI: 0.82–1.17), nor death due to any other causes (HR 0.93; 95% CI: 0.82–1.04). In addition, dapagliflozin was not associated with a lower incidence of MACE than in the placebo group (8.8% vs. 9.4%; HR 0.93; 95% CI: 0.84–1.03; *p* = 0.17), and these differences did not depend on whether the patients had previously been diagnosed with cardiovascular disease or only displayed the risk factors. In addition, in the dapagliflozin group, there was a significantly greater reduction in HbA_{1c} (on average 0.42%), SBP (on average 2.7 mm Hg) and body weight (on average 1.8 kg) compared to placebo. In terms of treatment safety, a higher risk of significant genital infections leading to discontinuation of treatment directly associated with glycosuria was observed among patients receiving dapagliflozin (0.9% vs. 0.1%; HR 8.36, 95% CI: 4.19–16.68; *p* < 0.001). In their summary, the authors emphasised that the use of SGLT2 inhibitors causes a much more pronounced effect on the prevention of episodes of chronic HF exacerbations and its new cases than in the case of the prevention of cardiovascular events themselves, which stem from atherosclerotic processes. Research is underway to clearly assess this effect of dapagliflozin in a specific patient population with documented HF.

EMPA-Heart Cardiolink-6

Another study evaluating the effects of a different SGLT2 inhibitor – empagliflozin in a patient population with type 2 diabetes and concomitant HF – was the EMPA-Heart Cardiolink-6 study. This study demonstrated the efficacy of empagliflozin in reducing cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes, but the exact mechanism of this effect remains unclear, and in particular, the question of whether its use can directly affect myocardial

remodelling remains unanswered. The EMPA-Heart study was a continuation of the clinical follow-up of another study – EMPA-REG OUTCOME, published in 2015, which included 7,020 patients with type 2 diabetes who were at high cardiovascular risk. This showed that the use of empagliflozin is associated with a significantly lower risk of death due to cardiovascular causes (38% reduction), lower incidence of HF hospitalisation (reduction by 35%), and death from any other cause (reduction by 32%).

Researchers involved in the EMPA-HEART study randomised 97 patients with type 2 diabetes and a history of confirmed ischaemic heart disease (previous revascularisation or previous myocardial infarction) for treatment with empagliflozin 10 mg/day (N = 49) or placebo (N = 48). The patients' hearts were evaluated functionally and structurally by means of magnetic resonance imaging after six months of this treatment. The study excluded patients with severe left ventricular (LV) systolic dysfunction (ejection fraction [EF] < 30%), decompensated HF (New York Heart Association Class IV), and poorly controlled diabetes ($HbA_{1c} > 10\%$). The primary endpoint was LV muscle mass assessment in month 6, and secondary LV parameters such as end-systolic volume, end-diastolic volume, EF value, and biomarker change over time (N-terminal fragment of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide [NT-proBNP], troponin I, sST2 proteins [soluble suppression of tumourigenicity]). The average age of patients enrolled in the study was about 63 years, and most were men (93%) with concomitant AH (91%), and the average time since the diagnosis of diabetes was about 11 years. In the empagliflozin group, a significant reduction in systolic blood pressure (SBP) (an average decrease of 6.7; 95% CI: 2.3–11.2 mm Hg; $p = 0.003$) and no significant change in diastolic blood pressure (DBP) were noted ($p = 0.22$), while no difference was seen in the placebo group. In addition, a greater increase in haematocrit (2.4% vs. 0.4%; $p = 0.006$) was also seen in the empagliflozin group. Most interestingly, in the intervention group there was a significant decrease in left ventricular mass indexed (LVMI) [on average by 3.35 (95% CI: 0.81–3.35) g/m²; $p = 0.01$], regardless of the type of indexation adopted (*i.e.* to body surface or to height). An in-depth analysis showed much more limited LV remodelling (LVMI reduction) in patients with a higher LVMI at the beginning of the study (> 60g/m²). There were no significant changes over time in terms of NT-proBNP, troponin, or sST2 protein levels, which was probably the result of their low initial values. Importantly, the incidence of adverse events during six months of follow-up was comparable in both groups. The study provided significant “translational” results indicating a direct cardiac effect of empagliflozin on LV weight reduction – a parameter for which a close relationship with prognosis had previously been demonstrated. The authors also suggested that the effect on cardiac remodelling may be the result of a class

of flosins showing a very similar effect on prognosis in reducing the frequency of cardiovascular incidents observed in previous studies. Based on this, it can be assumed that SGLT2 inhibitors may have a positive effect on the prevention of adverse heart remodelling [8].

PIONEER-HF

In a short follow-up, the exacerbation of chronic HF is associated with a high risk of unplanned rehospitalisation and mortality associated with hospitalisation. The basis of the modern treatment of acute HF is stasis reduction [diuretics intravenous (*i.v.*)] and haemodynamic support (vasodilating and inotropic positive drugs), which has remained virtually unchanged for several decades.

Positive effects of the use of a new group of drugs – angiotensin II receptor antagonists and neprilysin inhibitors (ARNI) – sacubitril/valsartan, improving survival and reducing the risk of rehospitalisation due to HF exacerbation, were confirmed in a patient population with chronic HFrEF in the PARADIGM-H study. On the other hand, the role of ARNI in the acute decompensated HF phase remains unknown, and information about the potential benefits of early initiation of treatment with sacubitril/valsartan in this group of patients was supposed to be provided by the PIONEER-HF study [9].

This study was designed as a multicentre, double-blind, control group to which patients with acute decompensation of chronic HFrEF were recruited in 129 centres in the USA. After initial haemodynamic stabilisation, the patients were randomised to the intervention group (target dose of 97 mg sacubitril and 103 mg valsartan 2 ×/day) or to the control group receiving enalapril (target dose of 10 mg 2 ×/day). The primary endpoint of treatment efficacy was to evaluate the change in NT-proBNP concentration in weeks 4 and 8 from baseline. In terms of safety, the incidence of worsening renal function, hyperkalemia, symptomatic hypotension, and angioedema was assessed.

Eventually, 881 patients were enrolled in the study (440 patients were enrolled in the sacubitril/valsartan group and 441 patients in the enalapril group) with an average age of 61 ± 14 years, mainly male (72.1%). Of the patients previously diagnosed with HF (65.4%), the majority (59.5%) were hospitalised because of HF exacerbation in the last year. At the time of admission, 52.1% of the patients were not receiving angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or sartan. Median NT-proBNP concentration upon admission was 4,812 (3,050–8,745) pg/mL. The overwhelming majority of the patients received furosemide *i.v.* during hospitalisation (93%), and 7.7% of the patients were administered inotropic drugs. The median time of hospitalisation associated with HF exacerbation was 5.2 (4.09–7.24) days.

During clinical follow-up, a significantly higher reduction in NT-proBNP concentration was obtained over time – the

mean reduction at weeks 4 and 8 in the sacubitril/valsartan group was 46.7% compared to 25.3% in the enalapril group ($p < 0.001$), and significant differences in the reduction of NT-proBNP concentration in favour of the intervention group were already recorded a week from the time of inclusion in the study. Interestingly, the change in NT-proBNP concentration was also accompanied by a significantly greater reduction of average troponin T levels determined by the high-sensitivity method (hs-TnT) (reduction in the group receiving sacubitril/valsartan vs. the group receiving enalapril: 36.6% vs. 25.2%; $p < 0.05$). In addition, in additional subanalyses, early inclusion of sacubitril/valsartan in the intervention group was associated with a 44% lower risk of rehospitalisation within eight weeks of study enrollment (HR 0.56; 95% CI: 0.37–0.84). In terms of safety, there were no significant differences in the incidence of renal impairment, hyperkalaemia, symptomatic hypotension, or angioedema between the two groups.

The PIONEER-HF study was the first to confirm the safety and efficacy of early initiation of ARNI treatment in a patient population with decompensated HF, newly diagnosed acute HF, as well as patients who had not yet taken ACE inhibitors/sartans, or their doses were not optimal. Importantly, the beneficial effect of sacubitril/valsartan on the reduction of NT-proBNP, which is a biomarker of neurohormonal activation and haemodynamic stress, and also a prognostic marker of poor prognosis, was accompanied by a significant decrease in hs-TnT concentration – another biomarker reflecting myocardial damage, and one directly associated with a worse long-term prognosis in patients with HF. However, in order to be able to clearly assess the impact of the strategy of early initiation of ARNI treatment on the occurrence of hard endpoints (*i.e.* death, adverse cardiovascular events) in this patient population, we need to wait for the results of further clinical follow-ups.

INFINITY – difficulties in choosing optimal therapeutic goals in the case of hypertension

In the INFINITY study, researchers set out to assess the impact of intensive (compared to standard) ambulatory hypotension on improving physical fitness and cognitive function in elderly patients (≥ 75 years of age) with poorly controlled AH. The study included patients with SBP with measurements in the 150–170 mm Hg range treated with at least one antihypertensive drug, and patients with SBP over 170 mm Hg not treated or receiving a maximum of one antihypertensive drug, as well as patients with mean daily SBP greater than or equal to 140 mm Hg. Each patient was evaluated initially and after the follow-up in terms of areas with pathological enhancement of brain white matter and walking speed. During the follow-up, the primary endpoints were changes in both the parameters mentioned above.

Eventually, 199 patients with an average age of 80 years were enrolled in the study and subjected to three years of follow-up. 99 patients were included in the intensive treatment group (target ≤ 130 mm Hg, achieved average daily SBP 131 mm Hg), and 100 patients were recruited to the standard treatment group (SBP target ≤ 145 mm Hg, reached 146 mm Hg). During the follow-up period, it was shown that the intensive reduction of SBP significantly reduced the progression of subcortical lesions (indirect exponent of vascular brain damage – percentile change in the intervention group in the area of white matter enhancement: 0.29% vs. 0.48%, $p = 0.03$). In contrast, intensive AH pharmacotherapy did not translate in any way to a change in physical fitness – there were no significant differences in walking speed over time between the groups ($p = 0.91$), nor did it change cognitive functions (no significant changes were observed in time, as indicated by the Symbol Digit Modality, between the groups ($p = 0.29$)).

These results reflect the difficulties in setting a uniform goal of AH treatment in the older population while excluding the impact on the rate of brain tissue damage [10].

References

1. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019; 380(1): 11–22, doi: 10.1056/NEJMoa1812792, indexed in Pubmed: 30415628.
2. Borow KM, Nelson JR, Mason RP. Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015; 242(1): 357–366, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.035, indexed in Pubmed: 26253795.
3. Mason RP, Dawoud H, Jacob RF, et al. Eicosapentaenoic acid improves endothelial function and nitric oxide bioavailability in a manner that is enhanced in combination with a statin. *Biomed Pharmacother.* 2018; 103: 1231–1237, doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.118, indexed in Pubmed: 29864903.
4. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(22): 2791–2802, doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.032, indexed in Pubmed: 30898607.
5. Block RC, Liu L, Herrington DM, et al. Predicting risk for incident heart failure with omega-3 fatty acids: from MESA. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(8): 651–661, doi: 10.1016/j.jchf.2019.03.008, indexed in Pubmed: 31302044.
6. Manson JE, Bassuk SS, Buring JE, et al. VITAL Research Group, VITAL Research Group, VITAL Research Group, VITAL Research Group. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med.* 2000; 343(1): 16–22, doi: 10.1056/NEJM200007063430103, indexed in Pubmed: 10882764.
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4): 347–357, doi: 10.1056/nejmoa1812389, indexed in Pubmed: 30415602.
8. EMPA-HEART cardioliNK-6 trial: a randomized trial evaluating the effect of empagliflozin on left ventricular structure, function and biomarkers in people with type 2 diabetes (T2D) and coronary heart disease. <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4682/presentation/59526> (12.04.2019).

9. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019; 380(6): 539–548, doi: 10.1056/NEJMoa1812851, indexed in Pubmed: 30415601.
10. Intensive vs. standard ambulatory blood pressure lowering to lessen functional decline in the elderly – INFINITY. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/03/16/23/49/infinity> (11.08.2019).

Repetytorium z Kardiologii i Hipertensjologii 2020



- ◆ **WIOSENNE**
Warszawa, 1 marca 2020 roku
- ◆ **LETNIE**
Trójmiasto, 20–21 czerwca 2020 roku
- ◆ **JESIENNE**
Warszawa, 3 października 2020 roku

Więcej informacji i rejestracja na stronie internetowej:

www.kardio.viamedica.pl



ORGANIZATOR



Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)



XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

Ryzyko sercowo-naczyniowe: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia,
hiperglikemia i inne ważne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Gdańsk, 15–17 października 2020 roku

Polska Filharmonia Bałtycka im. Fryderyka Chopina
ul. Ołowianka 1



www.zjazd.ptnt.pl



17zjazdptnt@viamedica.pl



58 320 94 94

ORGANIZATOR


VIA MEDICA

Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firmfarmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)



19-0290.001.011

V Konferencja czasopisma



FOLIA CARDIOLOGICA

Warszawa, 17–18 kwietnia 2020 roku

Przewodnicząca Komitetów Naukowego i Organizacyjnego
prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon
Redaktor Naczelna czasopisma „Folia Cardiologica”

**CZASOPISMU „FOLIA CARDIOLOGICA” PATRONUJĄ
SEKCJE POLSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIOLOGICZNEGO:**

CHORÓB SERCA U KOBIET, ECHOKARDIOGRAFII, ELEKTROKARDIOLOGII NIEINWAZYJNEJ I TELEMEDYCYNY,
KARDIOLOGII DZIECIĘCEJ, KARDIOLOGII EKSPERYMENTALNEJ, INTERWENCJI SERCOWO-NACZYNIOWYCH,
NIEWYDOLNOŚCI SERCA, REHABILITACJI KARDIOLOGICZNEJ I FIZJOLOGII WYSIŁKU, INTENSYWNEJ TERAPII
KARDIOLOGICZNEJ I RESUSCYTACJI, RYTMU SERCA, WAD ZASTAWKOWYCH SERCA
ORAZ FARMAKOTERAPII SERCOWO-NACZYNIOWEJ

Rejestracja oraz szczegółowe informacje na stronie internetowej:

www.cardiologica.viamedica.pl



ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



19-0298.001.011

Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)