FOLIA CARDIOLOGICA

PISMO 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

nr **2**/tom **15**/**2020**

ISSN 2353–7752

Folia Cardiologica 2020, tom 15, nr 2, strony 93–192

PRACE ORYGINALNE

Cardiovascular assessment in liver transplant candidates
Ocena kardiologiczna kandydatów do przeszczepienia wątroby
Marta Pokorska et al.
str. 93

Educational model for patients with heart failure
Model edukacji chorych z niewydolnością serca
Jolanta Kolasa et al.
str. 99

Intercurrent illnesses in patients with multivalvular heart disease
Choroby współistniejące z wielozastawkową wadą serca
Sebastian Sawonik, Marek Prasał
str. 107

PRACE POGLĄDOWE

Stanowisko dotyczące chlorochiny w leczeniu zakażenia SARS-CoV-2
Position paper of on chloroquine in the treatment of SARS-CoV-2 infection causing
Dagmara Mirowska-Guzel i wsp.
str. 114

Serce w chorobach mitochondrialnych
Cardiac abnormalities in mitochondrial diseases
Olga Zdończyk i wsp.
str. 122

Peptydy natriuretyczne
Natriuretic peptides
Stanisław Surma, Edward Bańkowski
str. 137

PRACE KAZUISTYCZNE

Pulmonary embolism in pregnancy
Zatorowość płucna w okresie ciąży
Joanna Pszczoła et al.
str. 160

Calciphylaxis
Kalcyfilaksja
Ada Bielejewska et al.
str. 164

Choroba Fabry'ego
Fabry disease
Agnieszka Ciba-Stemplewska i wsp.
str. 169

VIA MEDICA

www.journals.viamedica.pl/folia_cardiologica

V Konferencja czasopisma FOLIA CARDIOLOGICA

Warszawa, 27–28 listopada 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

Sekcja Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej PTK

ORGANIZATOR
VIA MEDICA

PATRONAT MEDIALNY
tvmed

PARTNER
ikamed.pl internetowa księgarnia medyczna

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.)

FOLIA CARDIOLOGICA

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

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 „ELEKTROTERAPIA"/*Section "Electrotherapy"*
Jacek Gajek (Wrocław)

DZIAŁ „DIAGNOSTYKA KARDIOLOGICZNA"/
/Section "Cardiology Investigations"
Andrzej Cacko (Warszawa)

DZIAŁ „KARDIOLOGIA I PRAWO"/
/Section "Cardiology and low"
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/folia_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 dentystów; 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 jakiejkolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiejkolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie — w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek 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/folia_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/folia_cardiologica

PATRONAT MEDIALNY

ACTA ANGIOLOGICA

tvmed

ORGANIZATOR

VIA MEDICA

IX Konferencja

Postępy Terapii Przeciwkrzepliwej i Przeciwpłytkowej

20–21 listopada 2020 roku
Warszawa

Kontakt:
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.ptpip.viamedica.pl

19-0254.001.011

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.).

FOLIA CARDIOLOGICA

2020, tom 15, nr 2

Spis treści/*Table of Contents*

PRACE ORYGINALNE/*ORIGINAL PAPERS*

Cardiovascular assessment in liver transplant candidates
Ocena kardiologiczna kandydatów do przeszczepienia wątroby
Marta Pokorska, Marta Wawrzynowicz-Syczewska, Barbara Larysz 93

'The Weak Heart': an educational model for patients hospitalised due to decompensation of heart failure with reduced ejection fraction
„W trosce o słabe serce" — model edukacji chorych hospitalizowanych z powodu dekompensacji niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową
Jolanta Kolasa, Izabella Uchmanowicz, Marta Wleklik, Magdalena Lisiak, Małgorzata Lelonek, Agnieszka Pawlak, Marcin Grabowski, Ewa A. Jankowska, Jadwiga Nessler 99

Intercurrent illnesses in patients with multivalvular heart disease
Choroby współwystępujące u osób z kombinowaną wadą zastawkową serca
Sebastian Sawonik, Marek Prasał 107

PRACE POGLĄDOWE/*REVIEW PAPERS*

Stanowisko Komitetu Terapii i Nauk o Leku PAN (KTiNoL PAN), Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN (KNFiF), Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego (PTF), Polskiego Towarzystwa Farmakologii Klinicznej i Terapii (PTFKiT), Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK) dotyczące chlorochiny w leczeniu zakażenia SARS-CoV-2 powodującego COVID-19 i wybranych aspektów terapii tym lekiem w schorzeniach współistniejących
Dagmara Mirowska-Guzel, Tomasz Kocki, Bogusław Okopień, Włodzimierz Buczko, Filip M. Szymański, Krzysztof J. Filipiak 114

Position paper of Scientific Committees of Polish Academy of Sciences (Committee on Therapy and Drug Research, Committee on Physiology and Pharmacology) and Polish scientific societies (Polish Society of Pharmacology, Polish Society of Clinical Pharmacology and Therapy, Polish Society of Arterial Hypertension, Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of Polish Cardiac Society) on chloroquine in the treatment of COVID-19 patients infected with SARS-CoV-2 and some other aspects of using chloroquine in concomitant diseases
Dagmara Mirowska-Guzel, Tomasz Kocki, Bogusław Okopień, Włodzimierz Buczko, Filip M. Szymański, Krzysztof J. Filipiak 118

Choroby mitochondrialne — co powinien wiedzieć kardiolog?
Olga Zdończyk, Biruta Kierdaszuk, Katarzyna Kurnicka, Piotr Pruszczyk 122

Mitochondrial diseases: what the cardiologist should know?
Olga Zdończyk, Biruta Kierdaszuk, Katarzyna Kurnicka, Piotr Pruszczyk 130

Postęp w badaniach nad peptydami natriuretycznymi
Stanisław Surma, Edward Bańkowski 137

Progress in study on natriuretic peptides
Stanisław Surma, Edward Bańkowski 149

PRACE KAZUISTYCZNE/*CASE REPORTS*

Pulmonary embolism during pregnancy — a diagnostic challenge?
Czy zatorowość płucna w okresie ciąży nadal jest wyzwaniem diagnostycznym?
Joanna Pszczoła, Kinga Zujko, Anna Szpakowicz, Anna Tomaszuk-Kazberuk 160

Calciphylaxis — a fatal complication not only in end-stage renal disease patients
Kalcyfilaksja — śmiertelne powikłanie nie tylko u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek
Ada Bielejewska, Arkadiusz Bociek, Andrzej Jaroszyński 164

Choroba Fabry'ego — długa droga do prawidłowego rozpoznania u 43-letniego chorego „Dr Google" nie zawsze taki zły...
Agnieszka Ciba-Stemplewska, Dorota Krzos, Beata Wożakowska-Kapłon 169

Fabry disease — a long way to diagnosis in 43-year-old patient „Dr. Google" is not always so bad...
Agnieszka Ciba-Stemplewska, Dorota Krzos, Beata Wożakowska-Kapłon 173

NIEWYDOLNOŚĆ SERCA/*HEART FAILURE*

Podsumowanie roku 2019 w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory
Małgorzata Lelonek 176

The summary of the 2019 year in heart failure with reduced ejection fraction
Małgorzata Lelonek 182

KARDIOLOGIA I PRAWO/*CARDIOLOGY AND LAW*

Observational studies in cardiosurgical devices in light of Regulation 2017/745 Off-label use: application and reimbursement
Stosowanie leków poza wskazaniami — przesłanki oraz refundacja
Zuzanna Chromiec, Ewa Hoffmann 188

Folia Cardiologica 2020
tom 15, nr 2, strony 93–98
DOI: 10.5603/FC.2020.0018
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2353–7752

Cardiovascular assessment in liver transplant candidates

Ocena kardiologiczna kandydatów do przeszczepienia wątroby

Marta Pokorska[1], Marta Wawrzynowicz-Syczewska[2], Barbara Larysz[1]

[1]Department of Cardiology and Interventional Cardiology, Maria Curie-Skłodowska, Province Hospital, Szczecin, Poland
[2]Department of Infectious Diseases, Hepatology and Liver Transplantation, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

Abstract

Introduction. Liver transplantation (LT) is at high-risk for cardiovascular events. Therefore, candidates have pre-operative cardiological diagnostics to lower the risk of post-surgical complications. The purpose of this study was to analyse a cohort of liver recipients from one transplant centre in Poland, to evaluate the accuracy of pre-transplant cardiac assessment in the prediction of short- and long-term outcomes, and to investigate any correlation between cardiovascular events and patient characteristics.

Material and methods. This retrospective study was conducted among 141 consecutive patients evaluated for LT in 2017–2018. Recipients under the age of 40 were excluded. All candidates had electrocardiography, echocardiography and their functional capacity was assessed. Patients with metabolic equivalent < 4 or clinical indications were subjected to stress echocardiography. Patients underwent at least one year post-transplant follow-up to detect late cardiovascular complications.

Results. 141 patients were evaluated, and 116 patients were finally enlisted. Four recipients were disqualificated for cardiological reasons, and the remaining 21 were rejected for non-cardiological reasons. There were no early cardiovascular complications in a 30-day follow-up. Late cardiovascular complications were observed in four transplanted patients. Diabetes increases cardiovascular complications ($p = 0.001$).

Conclusion. The applied cardiological diagnostics allowed early cardiovascular events to be avoided. Very careful post-transplant monitoring is indicated, particularly in diabetes patients, due to the greater risk of long-term complications. Post-transplant immunosuppression and liver function recovery may contribute to this.

Key words: cardiovascular disease, cardiovascular events, liver transplantation, NODAT, NATPOL 2011

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 93–98

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is a group of diseases that involve the heart and/or blood vessels. CVD includes coronary artery disease (CAD) which is a disorder resulting from impaired blood supply to the heart muscle caused by the narrowing of coronary vessels by the formation of atherosclerotic plaques. This leads to myocardial ischaemia because the delivery of oxygen and nutrients to the myocardium is insufficient [1]. Atherosclerotic changes in the vessels develop over the years. Their severity depends on genetic predispositions and the presence of risk factors for CAD: see Table 1 [2].

In patients with cirrhosis, cardiac complications develop and intensify with the progression of liver disease. Hyperdynamic circulation is the result of peripheral

Address for correspondence: lek. Marta Pokorska, Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Arkońska 4, 71–455 Szczecin, Poland, phone +48 91 813 94 56, e-mail: noweti@o2.pl

Table 1. Risk factors for coronary artery disease

Non-modifiable	Modifiable
Age	High blood pressure
Sex	Smoking
Family history	High lipid levels
History of thromboembolism	Diabetes
	Obesity
	Lack of exercise
	Chronic kidney disease
	Diseases of arteries (atherosclerosis of carotid arteries, arteries of lower limbs)

vasodilation after overproduction of nitric oxide due to portal hypertension. Reduced vascular resistance increases cardiac output. This leads to the development of hepatic cardiomyopathy due to impairment of left ventricle ejection fraction, or insufficient cardiac output in response to physical exertion, stress or pharmacological stimulation. Additionally, diastolic disorders appear as well as electrical dysfunction of the cardiac conduction system during the repolarisation period [QT prolongation in electrocardiography (ECG)]. Hepatic cardiomyopathy develops irrespective of underlying disease aetiology. Usually clinically silent cardiomyopathy manifests itself in response to stress, which in this case may be prolonged surgery [3, 4].

Therefore, patients with liver cirrhosis during evaluation for liver transplantation (LT), according to the European Cardiac Society (ESC) recommendations, undergo a detailed cardiac diagnostics due to the extent of surgery and the existence of multiple co-morbidities, which are also risk factors for CAD. Liver transplant candidates are in the high risk group of cardiovascular events in the perioperative period (a greater than 5% 30-day risk of myocardial infarction, cardiac arrest, life-threatening arrhythmias, stroke and death from cardiovascular causes) due to vascular changes after transplantation such as increased systemic vascular resistance, decreased cardiac output and increased pulmonary capillary wedge pressure [5–8].

Preoperative tests for high risk surgery, such as LT, include ECG and resting echocardiography [9]. Additionally, the patient's functional capacity, measured in metabolic equivalents (METs) of tasks, is taken into account. When METs are below 4, which in practice means an inability to walk up two flights of stairs, or when the clinical picture suggests the presence of CAD, extra stress tests are carried out.

Non-invasive tests, predicting long-term mortality (more than 30 days after surgery) from cardiac events include dobutamine stress echocardiography (DSE), cardiac magnetic resonance, and myocardial perfusion imaging (MPI). Patients with optimal exercise tolerance, even with CAD risk factors, have a good perioperative prognosis and do not require additional testing [8, 10].

Coronary angiography, the gold standard for coronary artery assessment, is rarely performed due to the invasive nature of the examination and the high risk of complications in patients with end-stage liver failure, such as the greater risk of bleeding than in the general population with a more frequent need for transfusion of blood products [11], infections and contrast-induced nephropathy, as well as the high sensitivity of non-invasive tests.

The aim of this study was to investigate the accuracy of pre-transplant cardiovascular assessment in predicting short- and long-term cardiovascular outcomes, and to analyse the correlation between cardiovascular events and patient characteristics.

Material and methods

The study group consisted of 141 consecutive cirrhotic patients aged from 40 to 70 years, who were hospitalised in 2017–2018 in one transplant centre for the purpose of qualifying for LT. Recipients under 40 years of age were excluded due to the low incidence of cardiovascular disease in this group.

In this retrospective assessment, the occurrence of CAD was analysed and risk factors were examined on the basis of medical tests (fasting lipids levels, glucose and creatinine levels) and cardiological studies. An ECG and an echocardiography with the evaluation of left ventricular ejection fraction (LVEF) and diastolic function were performed in all subjects. In addition, a DSE was performed in patients with a low functional capacity (assessed during the interview with the patient) or with clinical manifestation of CAD (ischaemic changes in ECG or segmental contractility abnormalities in the heart ultrasound) [12].

DSE was performed after stopping the β-blocker three days earlier to allow the target heart rate to be obtained. The baseline characteristics of the study cohort are set out in Table 2. The table excludes patients disqualified for non-cardiological reasons. Early cardiovascular complications (within 30 days post-op) and late complications (30+ days after surgery) were analysed.

Statistical analyses were carried out using the R program. All parameters are presented as mean (standard deviation) or counts (percentages) where appropriate. The effect of diabetes on the appearance of cardiovascular events was assessed using Fisher's test. Statistical significance level was assumed for p-value < 0.05.

Results

The main indication for liver transplantation was end-stage chronic hepatitis C.

Table 2. Baseline characteristics of study group

Parameter	All patients N = 120
Age at time of qualification	
Mean [years ± SD]	57 [± 6.91]
Median [range]	59 [40–70]
Female, N [%]	45 (37.5%)
Male, N [%]	75 (62.5%)
Aetiology of liver disease	
Hepatitis C	46 (38.33%)
Alcoholism	31 (25.83%)
Hepatitis B	15 (12.5%)
PBC/PSC	12 (10.0%)
Autoimmune	6 (5.0%)
Cryptogenic	3 (2.5%)
Other	7 (5.83%)
Risk factors of CAD	
Hypertension	46 (38.33%)
Diabetes mellitus	37 (30.83%)
Smoking	33 (27.5%)
Obesity	28 (23.33%)
Hyperlipidemia	24 (20.0%)
Chronic kidney disease	11 (9.17%)
Peripheral artery disease/history of thromboembolism	6 (5.0%)

SD — standard deviation; PBC — primary biliary cirrhosis; PSC — primary sclerosing cholangitis; CAD — coronary artery disease

Twenty one patients were excluded from the transplant list for non-cardiological reasons.

Among 120 patients included in the analysis, 62 (51,67%) had at least two risk factors for CAD. Among those patients were 42 men (67.74%) and 20 women (32.26%). Thirty one patients were burdened with more than two risk factors. The most frequent risk factors were hypertension, diabetes, smoking, and obesity.

During preoperative cardiological diagnosis, 24 dobutamine stress echo tests were performed. Four patients (two women and two men) were disqualified from LT for cardiological reasons. DSE was positive in two cases. One patient initially had a segmental contractility disorder in the resting echocardiography. In one case, severe aortic stenosis was diagnosed. The characteristics of these patients are set out in Table 3. It is worth noting that all of them suffered from diabetes.

There were no cardiovascular events during, or within 30 days after, transplantation. In four male patients, cardiovascular events in the form of myocardial infarction were revealed during long-term follow-up (all within the first year of observation). There were no cardiovascular incidents in women. The characteristics of patients who had a heart attack are set out in Table 4.

Among many risk factors in patients diagnosed with coronary artery disease during transplant qualification and in patients with late cardiovascular complications, diabetes deserves attention, because it occurred in 7/8 patients (87.5%).

Diabetes increases the risk of cardiovascular complications in patients with liver cirrhosis (p value = 0.001).

Table 3. Characteristics of patients disqualified from liver transplantation (LT)

Studied parameter	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age at time of qualifying for LT	64	56	63	67
Cause of liver cirrhosis	HBV	Alcoholism	Alcoholism	HCV
Risk factors	Diabetes	Diabetes Smoking	Diabetes Chronic kidney disease Hypertension Previous myocardial infarction Obesity	Diabetes Previous myocardial infarction Smoking
Dobutamine stress echo (DSE)	Positive	Not performed due to severe aortic stenosis in transthoracic ultrasound	Positive	Ischaemic negative, but new segmental contractility disorder in resting echocardiography
Coronary angiography	Multivessel coronary artery disease	No coronary artery stenosis	Not carried out (patient's decision)	Multivessel coronary artery disease

HBV — hepatitis B virus; HCV — hepatitis C virus

Table 4. Characteristics of patients with late cardiovascular complications

Studied parameter	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age at time of qualifying for LT	66	64	59	70
Cause of liver cirrhosis	HBV	HCV	Alcoholism	Other (haemochromatosis)
Risk factors	Smoking Chronic kidney disease	Hypertension Diabetes Smoking Hyperlipidemia Peripheral artery disease	Diabetes Chronic kidney disease	Diabetes Hypertension
Dobutamine stress echo (DSE) in preoperative period	Negative	Negative	Not performed due to good exercise tolerance	Not performed due to good exercise tolerance
Time from LT to cardiac death	6 months	42 days	3 months	10 months

LT — liver transplantation; HBV — hepatitis B virus; HCV — hepatitis C virus

Discussion

The pre-operative cardiological evaluation used in our study allowed us to avoid short-term cardiovascular complications, because 100% of patients survived the early perioperative period, and no cardiovascular events were noted.

Late cardiovascular complications occurred in a few patients despite correct results during preoperative tests, including negative DSE which has a confirmed high negative predictive value in the diagnosis of CAD [12, 13]. These cases mainly concerned patients with diabetes. Liver transplant recipients are at risk of worsening glucose levels after surgery among others because of immunosuppressive treatment (glucocorticosteroids, calcineurin inhibitors and mammalian target of rapamycin inhibitors) that increases liver gluconeogenesis after recovery and reduces tissue glucose catabolism [14–16]. For the above reasons, the risk of hyperglycaemia is also increased in non-diabetic patients (NODAT, new onset diabetes after transplantation) [17–19].

Another problem in liver transplant recipients is obesity. More than 40% of recipients become overweight or obese within the first year post-LT [17, 18]. Due to the changes in transplant indications observed in recent years (the increasing incidence of non-alcoholic fatty liver disease as a cause of liver cirrhosis), the risk of metabolic syndrome in liver recipients, and thus diabetes, increases [20].

We must underline that in our study group there were no clearly diagnosed cases of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) as an indication for liver transplantation. However, we cannot rule out that so-called cryptogenic cirrhosis (three cases) or cirrhosis of unknown aetiology (seven cases) had been the result of burnt out steatohepatitis, but such an aetiology was not confirmed in the explant pathology. Lack of NASH cases in our series may partly explain the low incidence of CAD in the studied group.

The prevalence of diabetes increases from 15% before surgery to 40% after transplantation [21]. Therefore, a careful post-transplant observation towards CAD is mandatory, especially in patients with previously diagnosed diabetes, but also in patients with risk factors for diabetes or new-onset diabetes mellitus after transplantation (NODAT).

Likewise, lipid levels are lower in end-stage liver disease than in the general Polish population based on data from the NATPOL 2011 study [22]. In male patients from the study group, mean value of total cholesterol was 154.7 mg/dL versus 212.4 mg/dL in the general population, females 168.0 mg/dL vs. 214.4 mg/dL, respectively. After surgery, the liver regains its ability to produce cholesterol and thereby lipid levels significantly increase, and this phenomenon also requires further attention.

Therefore, the post-transplant assessment should always include regular monitoring of glucose level, HbA_{1c} and lipid parameters, as well as the performance of re-imaging tests (resting and stress echocardiography) if necessary.

Conclusions

The preoperative cardiological diagnostics before liver transplantation is effective because it allows the avoidance of short-term death and complications from cardiovascular causes in most instances. In this study, there were no cardiovascular events within 30 days of surgery. The presence of diabetes is associated with a higher risk of long-term cardiac deaths, and therefore requires a more accurate assessment, both before and after transplantation.

Conflict(s) of interest

The authors declare no conflict of interest.

Streszczenie

Wstęp. Transplantacja wątroby (LT) należy do operacji obarczonych dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, dlatego pacjenci kwalifikowani do przeszczepienia są poddawani ocenie kardiologicznej, by obniżyć ryzyko powikłań pooperacyjnych. Celem badania była analiza grupy potencjalnych biorców wątroby z jednego ośrodka transplantacyjnego w Polsce i ocena wpływu kwalifikacji kardiologicznej na występowanie wczesnych i późnych powikłań sercowo-naczyniowych. Badano również korelacje zdarzeń sercowo-naczyniowych z charakterystyką tych pacjentów.

Materiał i metody. Retrospektywnie analizowano 141 kolejnych pacjentów kwalifikowanych do operacji w latach 2017–2018. Z analizy wykluczono osoby poniżej 40. roku życia. U wszystkich kandydatów wykonano elektrokardiografię i echo serca oraz oceniano ich wydolność fizyczną. U pacjentów z małą wydolnością fizyczną, poniżej 4 ekwiwalentów metabolicznych, lub z kliniczną manifestacją choroby wieńcowej przeprowadzono echokardiografię obciążeniową z podaniem dobutaminy. Pacjentów poddano co najmniej rocznej obserwacji po przeszczepieniu w celu wykrycia późnych powikłań sercowo-naczyniowych.

Wyniki. Przeanalizowano dane dotyczące 141 chorych, spośród których ostatecznie 116 zostało zakwalifikowanych do operacji. Czterech chorych zdyskwalifikowano w toku diagnostyki kardiologicznej, a 21 odrzucono z przyczyn niekardiologicznych. Nie stwierdzono powikłań wczesnych. Późne komplikacje sercowo-naczyniowe wystąpiły u 4 biorców. Cukrzyca zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych ($p = 0{,}001$).

Wnioski. Zastosowana diagnostyka kardiologiczna pozwoliła uniknąć powikłań sercowo-naczyniowych w okresie okołooperacyjnych. Zaleca się dalszą dokładną obserwację biorców, szczególnie cierpiących na cukrzycę, ze względu na wyższe ryzyko odległych powikłań sercowo-naczyniowych. Odpowiadać za to może między innymi potransplantacyjna immunosupresja oraz powrót funkcji metabolicznej wątroby.

Słowa kluczowe: choroba układu sercowo-naczyniowego, zdarzenia sercowo-naczyniowe, transplantacja wątroby, NODAT, NATPOL 2011

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 93–98

References

1. Stachura J, Domagała W. Patologia znaczy słowo o chorobie. Tom 1. Wyd. 2. Państwowa Akademia Umiejętności, Kraków 2008: 486–489.
2. Hajar R. Risk factors for coronary artery disease: historical perspectives. Heart Views. 2017; 18(3): 109–114, doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17, indexed in Pubmed: 29184622.
3. Galas M, Główczyńska R, Parol G. Kardiomiopatia wątrobowa. Folia Cardiol. 2017; 12(3): 254–261, doi: 10.5603/fc.2017.0052.
4. Fede G, Privitera G, Tomaselli T, et al. Cardiovascular dysfunction in patients with liver cirrhosis. Ann Gastroenterol. 2015; 28(1): 31–40, indexed in Pubmed: 25608575.
5. Jankowski K, Rymarczyk Z, Wawrzynowicz-Syczewska M. Kardiologiczna ocena chorego kwalifikowanego do przeszczepienia wątroby. Hepatology. 2013; 13: 65–72.
6. Mases A, Sabaté S, Guilera N, et al. ANESCARDIOCAT Group. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. Br J Anaesth. 2011; 107(6): 879–890, doi: 10.1093/bja/aer268, indexed in Pubmed: 21890661.
7. Lee LKK, Tsai PNW, Ip KY, et al. Pre-operative cardiac optimisation: a directed review. Anaesthesia. 2019; 74(Suppl 1): 67–79, doi: 10.1111/anae.14511, indexed in Pubmed: 30604417.
8. Hogan BJ, Gonsalkorala E, Heneghan MA. Evaluation of coronary artery disease in potential liver transplant recipients. Liver Transpl. 2017; 23(3): 386–395, doi: 10.1002/lt.24679, indexed in Pubmed: 27875636.
9. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. [2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment andmanagement] [Article in Polish]. Kardiol Pol. 2014; 72(11): 857–918, doi: 10.5603/KP.2014.0193, indexed in Pubmed: 25524159.
10. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, et al. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. Am Heart J. 1991; 122(5): 1423–1431, doi: 10.1016/0002-8703(91)90586-7, indexed in Pubmed: 1951007.
11. Pillarisetti J, Patel P, Duthuluru S, et al. Cardiac catheterization in patients with end-stage liver disease: safety and outcomes. Catheter Cardiovasc Interv. 2011; 77(1): 45–48, doi: 10.1002/ccd.22591, indexed in Pubmed: 20506280.
12. Nguyen P, Plotkin J, Fishbein TM, et al. Dobutamine stress echocardiography in patients undergoing orthotopic liver transplantation: a pooled analysis of accuracy, perioperative and long term cardiovascular prognosis. Int J Cardiovasc Imaging. 2013; 29(8): 1741–1748, doi: 10.1007/s10554-013-0275-x, indexed in Pubmed: 23974907.
13. Go G, Davies KT, O'Callaghan C, et al. Negative predictive value of dobutamine stress echocardiography for perioperative risk stratification in patients with cardiac risk factors and reduced exercise capacity undergoing non-cardiac surgery. Intern Med J. 2017; 47(12): 1376–1384, doi: 10.1111/imj.13629, indexed in Pubmed: 28967164.
14. Durlik M, Zieniewicz K. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa 2016: 88–113.
15. Czubkowski P. Ocena czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u dzieci i młodzieży po transplantacji wątroby. Instytut Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa 2019: 22–23.

16. Kuo T, McQueen A, Chen TC, et al. Regulation of glucose homeostasis by glucocorticoids. Adv Exp Med Biol. 2015; 872: 99–126, doi: 10.1007/978-1-4939-2895-8_5, indexed in Pubmed: 26215992.
17. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, et al. Cardiovascular disease after liver transplantation: when,what, and who is at risk. Liver Transpl. 2015; 21(7): 889–896, doi: 10.1002/lt.24137, indexed in Pubmed: 25880971.
18. Suh S, Park MiK. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem. Endocrinol Metab (Seoul). 2017; 32(2): 180–189, doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.180, indexed in Pubmed: 28555464.
19. Phuong-Thu T, Phuong-Mai T, Son V, et al. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. Diabetes Metab Syndr Obes. 2011; 4: 175–186, doi: 10.2147/DMSO.S19027.
20. Kallwitz ER. Metabolic syndrome after liver transplantation: preventable illness or common consequence? World J Gastroenterol. 2012; 18(28): 3627–3634, doi: 10.3748/wjg.v18.i28.3627, indexed in Pubmed: 22851856.
21. Beig J, Orr D, Harrison B, et al. Hepatitis C virus eradication with new interferon-free treatment improves metabolic profile in hepatitis C virus-related liver transplant recipients. Liver Transpl. 2018; 24(8): 1031–1039, doi: 10.1002/lt.25060, indexed in Pubmed: 29577581.
22. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, et al. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. Kardiol Pol. 2016; 74(3): 213–223, doi: 10.5603/KP.2016.0029, indexed in Pubmed: 27004543.

Folia Cardiologica 2020
tom 15, nr 2, strony 99–106
DOI: 10.5603/FC.a2020.0014
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2353–7752

'The Weak Heart': an educational model for patients hospitalised due to decompensation of heart failure with reduced ejection fraction

„W trosce o słabe serce" — model edukacji chorych hospitalizowanych z powodu dekompensacji niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową

Jolanta Kolasa[1], Izabella Uchmanowicz[2], Marta Wleklik[2], Magdalena Lisiak[2], Małgorzata Lelonek[3], Agnieszka Pawlak[4, 5], Marcin Grabowski[6], Ewa A. Jankowska[7], Jadwiga Nessler[8]

[1]Medical Unit Cardiology, Novartis Poland Sp. z o.o., Poland
[2]Department of Clinical Nursing, Faculty of Health Sciences, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland
[3]Department of Noninvasive Cardiology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland
[4]Department of Invasive Cardiology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration, Warsaw, Poland
[5]Department of Applied Physiology, Mossakowski Medical Research Centre Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland
[6]1st Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
[7]Centre for Heart Diseases, University Hospital, Wroclaw, and Department of Heart Diseases, Wroclaw Medical University, Poland
[8]Department of Coronary Disease and Heart Failure, Institute of Cardiology Jagiellonian University, John Paul II Hospital, Krakow, Poland

Abstract

Introduction. KONS (*Kompleksowa opieka nad chorymi z niewydolnością serca*) is the name of a Polish programme for the coordinated care for patients with heart failure that has been proposed as a complex heart failure management solution based on European Society of Cardiology (ESC) Heart Failure recommendations. The challenge is that there are currently no available systemic solutions for educating these patients. Our project aimed to evaluate the effectiveness of a pilot model of education and telemonitoring known as 'The Weak Heart' for patients hospitalised due to decompensation of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

Materials and methods. 'The Weak Heart' educational model consists of three phases: phase I — training and certification of nurses to perform the role of heart failure nurse specialists; phase II — checking the effectiveness of the model in a clinical setting; and phase III — implementation of patient education standards in cardiac centres. Data collected will be used to evaluate the impact of the programme on patients' understanding regarding heart failure, their compliance with recommendations, and their pro-health behaviours in terms of self-care and self-control.

Conclusion. 'The Weak Heart' programme will allow conclusions to be drawn concerning the usefulness and effectiveness of the first targeted heart failure-based patient educational model in Poland. Positive results in this pilot project could become the basis for implementing systemic changes, and introducing the model into everyday clinical practice.

Key words: cardiology, disease management, educational model, heart failure, self-care

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 99–106

Address for correspondence: lek. Jolanta Kolasa, Medical Unit Cardiology, Novartis Poland Sp. z o.o., ul. Marynarska 15, 02–674 Warszawa, Poland, e-mail: jolantakolasa@gmail.com

Introduction

Heart failure (HF) — which has been described as "the epidemic of the 21st century" — is a major clinical and public health concern, with high rates of mortality and morbidity, and it carries a very large financial burden [1]. It is the third most prevalent cardiovascular disease [2], and one of the main causes of hospitalisation of people aged over 65. It is also a major cause of premature mortality. Currently, 750,000 patients in Poland are affected by HF, and almost 6,000 Poles will die each year from the disease. Moreover, the incidence of HF is set to significantly increase over the next 10 years due to the ageing population, with the result that it will become the most prevalent of all cardiovascular diseases [2–4].

In Poland, the care of patients with HF still requires targeted and somewhat costly measures. Unfortunately, organised outpatient care is currently inadequate, leading to delayed diagnosis and insufficient control and/or therapy [5, 6]. Extended waiting times for a post-hospital visit, as well as the lack of well-functioning cardiac rehabilitation, significantly affect the overall care of patients with HF. Recurring decompensation of HF not only increases the financial costs of healthcare, but also contributes to disease progression, health deterioration, impaired physical and mental condition, and a poorer quality of life [2].

Due to the rapidly increasing prevalence of HF, and the complex care required for such patients, an active disease management system for the coordinated care of patients with HF was drawn up to be implemented in Poland. This was named *Kompleksowa opieka nad chorymi z niewydolnością serca* (KONS). This coordinated care model, funded by the National Health Fund (NFZ, *Narodowy Fundusz Zdrowia*), was designed to effectively prevent, treat, and provide comprehensive care for patients with, HF. A detailed description of the assumptions behind the KONS model has been published elsewhere [7, 8].

The need to optimise the care of patients with HF in Poland has become clear in addressing several issues. Firstly, Polish hospitalisation rates of HF patients are one of the highest in Europe at 547/100,000 citizens. This is almost five times higher than in the United Kingdom, and double the rate in the countries of the Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) [9].

Indeed, as many as 83% of all hospital admissions in Poland are associated with acute HF.

Secondly, clinical registries indicate that patients with HF are often re-hospitalised following discharge: one in every four patients is re-hospitalised within three months of discharge. This increases to every second person after six months, reaching almost 70% after 12 months [10]. Moreover, patients with HF in Poland are younger than in other European countries [11]. The Ministry of Health predicts the number of hospitalisations due to cardiovascular diseases, including HF, will increase by about 26% over the next decade [12].

Thirdly, the treatment of HF places a large economic burden on society. Indeed, according to NFZ data from 2016, the direct costs associated with HF treatment in Poland amount to nearly 900 million PLN. There is also a reduction in potential public revenues due to the high percentage of HF patients [13].

Data to be found in the literature emphasises that multi-specialist teams and multi-profile activities (i.e. education and self-control of symptoms) could effectively reduce mortality by 25%, and one in four patients could avoid hospitalisation. Furthermore, a telephone conversation with a trained nurse and simultaneous access to a family doctor could prevent hospitalisation for almost 25% of patients [14].

Along with the involvement of a multidisciplinary team, optimisation of pharmacotherapy, long-term follow-up, psychological support, and cardiac rehabilitation, the KONS programme highlights patient education [7, 8].

Therefore, a pilot educational programme, 'The Weak Heart', was designed as an independent project based on the proposed organisational solutions of KONS. The model supports patients with HF through in-patient education about the disease itself and self-control of symptoms, as well as post-hospital phone monitoring. These activities are all performed by an 'HF nurse' (as in other European countries, the HF nurse is defined as a specialist responsible for the education and monitoring of the patient's condition). In Poland, no similar targeted model of supporting HF patients has been implemented previously, with patients still being incidentally educated by various healthcare professionals. The high rate of rehospitalisation indicates insufficient preparation of patients for self-care and self-control. Therefore, proving the effectiveness of the proposed model in clinical practice creates the possibility of standardising HF patient education.

This project aims to test the effectiveness of a new educational and telemonitoring model in clinical practice for patients hospitalised due to decompensation of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). The aim of this paper is to present the design and methodology of the educational model constituting phase II of 'The Weak Heart' project.

Materials and methods

Project design

'The Weak Heart' is an educational and telemonitoring model for patients hospitalised due to decompensation of HFrEF. This is a multi-centre, prospective, non-randomised programme to evaluate the impact of the educational model on patients' knowledge and understanding of the disease, and their compliance with recommendations. Adopting the

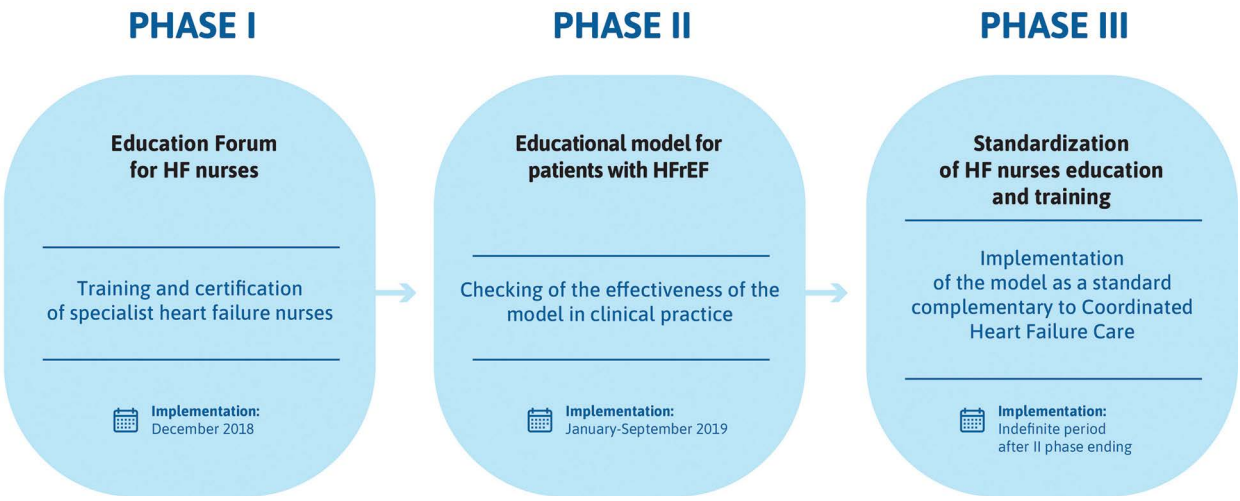


Figure 1. 'The Weak Heart' project phases; HF — heart failure; HFrEF — heart failure with reduced ejection fraction

practice of other European countries, the role of an 'HF nurse' has been created. This person is responsible for educating and monitoring patient conditions. The project consists of three consecutive phases (Figure 1).

Phase I of the project aims to educate HF nurses via the 'Education Forum for HF Nurses', a two-day theoretical and practical course organised by the academic centre and certified by the Polish Cardiac Society (PTK, *Polskie Towarzystwo Kardiologiczne*). The training covers the following topics: epidemiology, HF symptoms, early diagnosis of HF decompensation, control of symptoms at home, principles of post-hospital care, pharmacotherapy, nutrition, liquid and sodium intake, physical activity and principles of physical exercise, communication with the patient, and the principles of patient education based on the internet portal: www.slabeserce.pl [15]. To obtain an HF nurse certificate, it is necessary to pass a test constructed in accordance with current HF guidelines.

Phase II aims to check the effectiveness of the proposed model in clinical practice among patients hospitalised due to decompensation of HFrEF. The model consists of two elements: education and telephone monitoring of the patient's condition.

The education of an HF patient is conducted by the HF nurse via two 60-minute meetings. One during hospitalisation, and the second after stabilisation of his/her clinical condition. The online portal content on a tablet has been prepared by PTK experts in the form of short, easily-understood instructional videos [15]. The patient's knowledge is examined before and after via a questionnaire (comprising 10 questions) prepared for the project based on clinical management guidelines. Questions are put verbally to the patient, and the HF nurse scores responses from 0 to 2 (0 — incorrect response, 1 — partially correct, 2 — correct). The maximum score is thus 20 points. Detailed information on the scope of the two educational visits is provided in Figure 2.

During the first educational visit, the patient is also equipped with a 'Passport of a Patient with Heart Failure', prepared by Polish Cardiac Society experts, which can be printed on the patient's portal [16]. This passport is essentially a diary of the patient's observations and self-control. The patient is educated on how to monitor symptoms daily, how to record the results of measurements in the passport, and how to recognise the early symptoms of decompensation. In addition, the patient receives a medication dispenser and is educated on how to properly receive the recommended treatment. The patient is also instructed on the role of the GP in the care of patients with HF, and in particular on the necessity of handing to the GP the letter from the cardiologist during the first visit after hospital discharge [17].

During the second educational visit, the patient is trained in the principles of post-discharge care and the necessity of regular post-hospital visits in accordance with the standards. For every patient, an individual outpatient appointment plan is prepared based on recommended visits. This is entered in the appropriate section of the passport.

After discharge, the HF nurse makes three 30-minute monitoring telephone calls (*i.e.* at the end of the first week, the first month, and the third month; Figure 3). During each call, the HF nurse evaluates compliance using a checklist comprising the following elements: patient condition, patient well-being, daily self-monitoring and documenting in the passport, accomplishment of an outpatient appointment with a cardiologist and the GP, compliance with lifestyle and pharmacotherapy recommendations, and monitoring of adverse effects. The HF nurse also reminds the patient about the necessity of visiting the GP and the cardiologist in accordance with the agreed individual

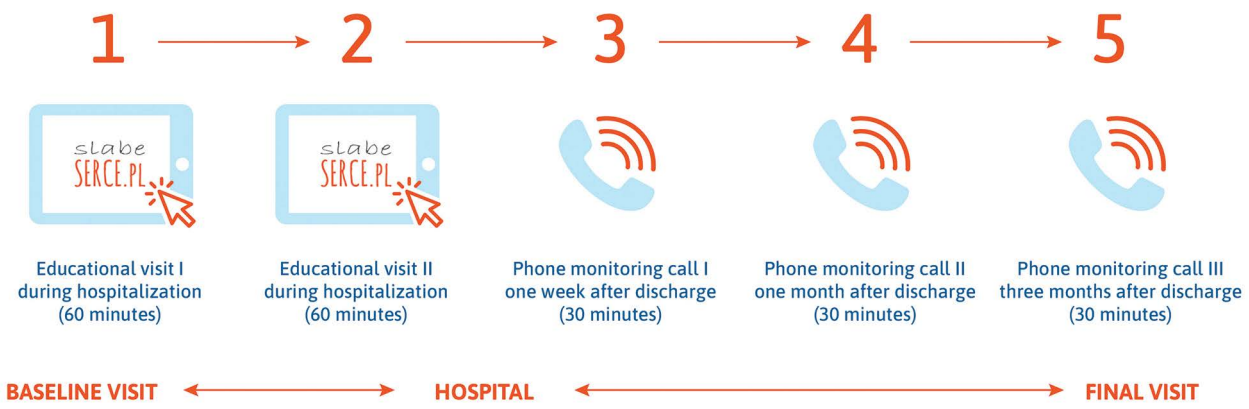


Figure 2. Diagram of patient educational model

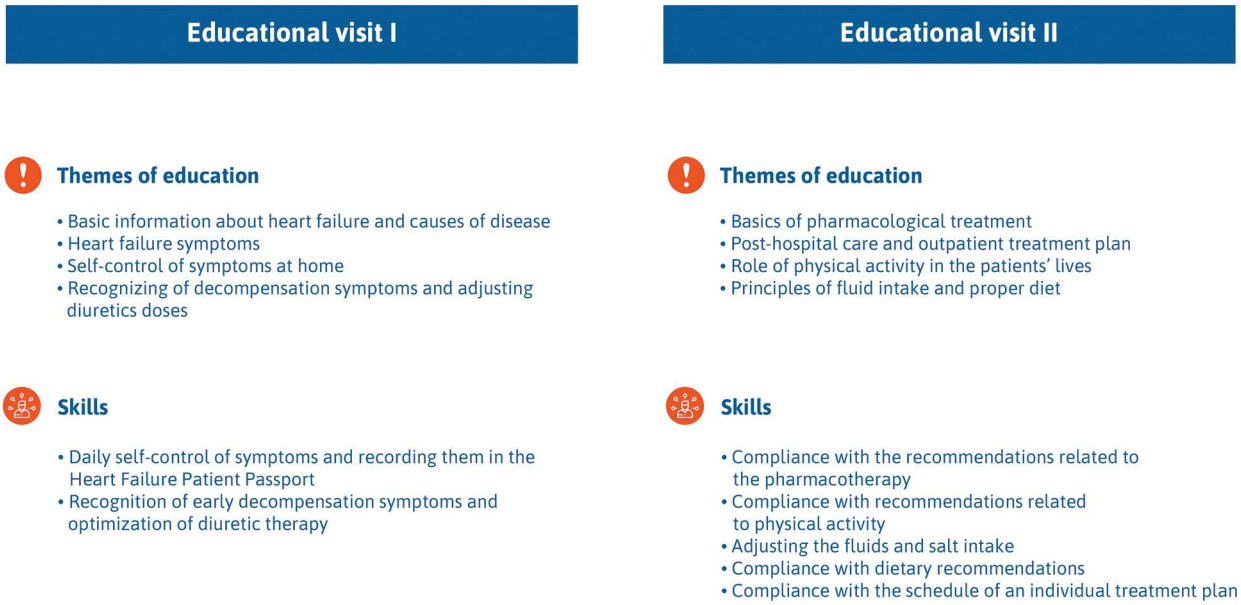


Figure 3. Details of intra-hospital educational visits

outpatient appointment plan, even though these visits are not part of the programme.

The project uses questionnaires and checklists designed specifically for the project in cooperation with Polish HF experts and materials owned by the PTK (*e.g.* the HF Patient Passport [16]), as well as materials published elsewhere, including:

- Heart Failure Nurses Survey;
- Knowledge Questionnaire about HF for Nurses;
- Knowledge Questionnaire about HF for Patients;
- Checklist, Educational Meeting 1;
- Checklist, Educational Meeting 2;
- Checklist, Monitoring Telephone Calls 1 and 2;
- Checklist, Monitoring Telephone Call 3;
- Letter to the GP [17];
- Heart Failure Patient Passport [16].

Setting

The programme has been performed in cardiac centres specialising in HF and which hospitalise at least 50 HF patients per month, with the main cause of hospitalisation according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10) codes: I50.0, I50.1, and I50.9. The locations of the sites participating in the project are shown in Figure 4.

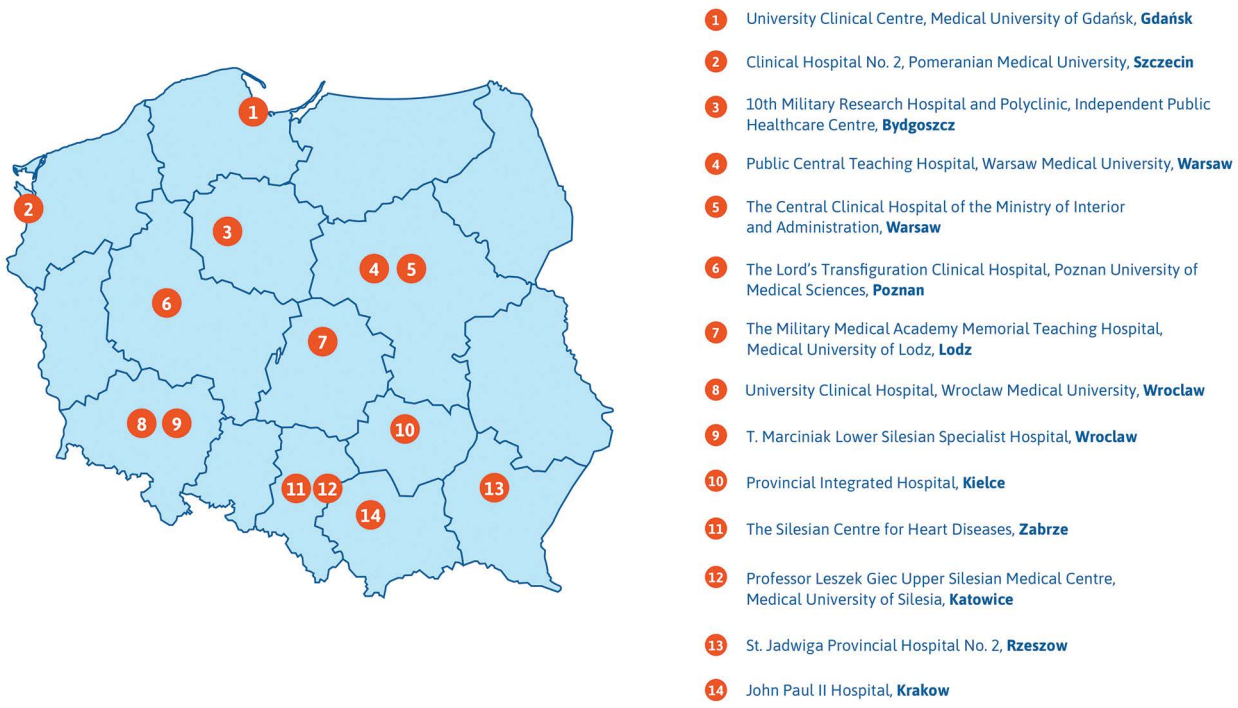


Figure 4. Location of sites participating in project

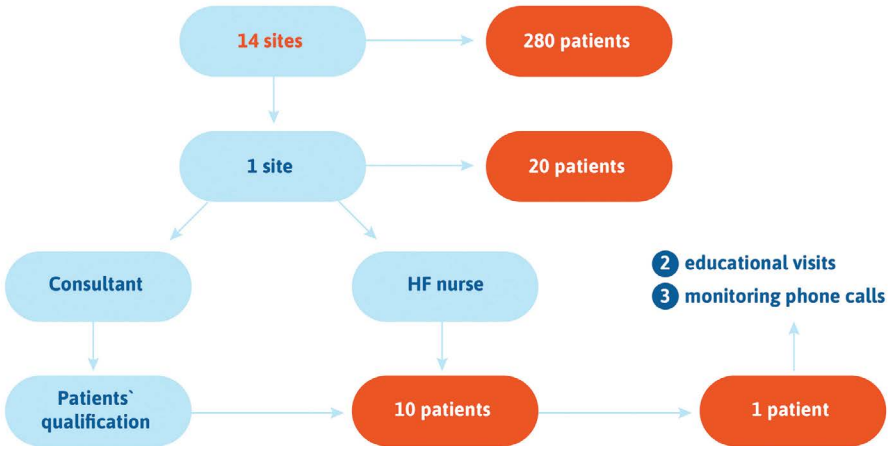


Figure 5. Patient qualification for programme; HF — heart failure

At each site, the programme is conducted by one or two HF nurses and a consultant (physician). The consultant qualifies patients in accordance with criteria for inclusion in the programme, and discusses the purpose and principles of the programme with the patient. After the patient has agreed to participate in the programme, the consultant asks them to sign an informed consent form and to agree to the processing of personal data. In addition, the consultant supports HF nurses with their clinical expertise.

Participants

The programme included consecutive patients hospitalised due to decompensation of HFrEF as the main cause according to the ICD-10 code, who met the following inclusion criteria: diagnosed HFrEF documented by echocardiography (ejection fraction [EF] < 40%), cognitive function enabling participation in the programme (as evaluated by the consultant), patients' involvement in the treatment, and their adherence to medical recommendations (as shown in Figure 5). Prior to inclusion in the programme, patients

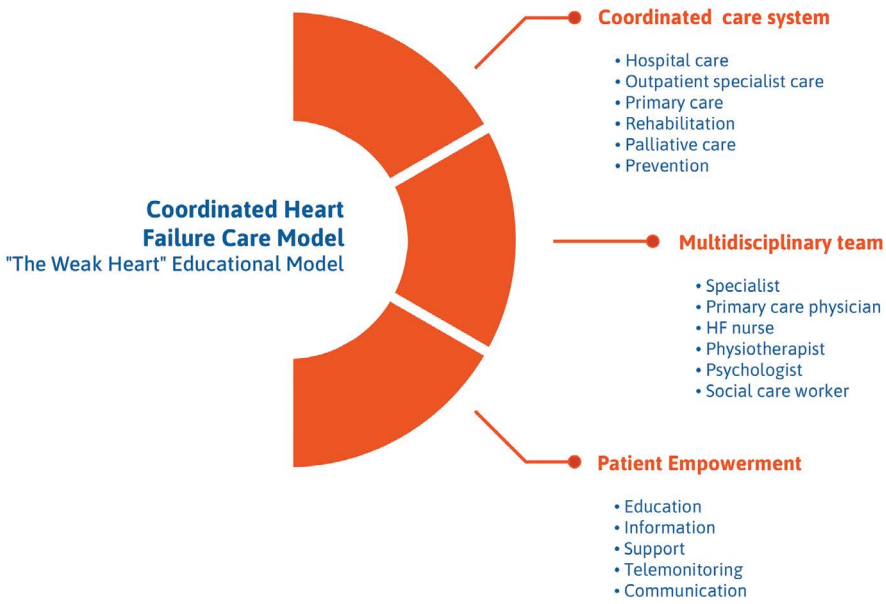


Figure 6. Comprehensive approach to treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction

had to give their consent to participate in the programme and had to agree to their personal data being processed. The programme was conducted between 1 February and 30 September, 2019 in 14 cardiology centres across Poland.

Data collection

Data was collected at five time points: during hospitalisation (*i.e.* after the patient's condition stabilised and they had provided written consent to participate in the project) but prior to educational activities (visit 1, baseline); during hospitalisation, before discharge (visit 2); in the first week after discharge (visit 3); in the first month after discharge (visit 4); and three months after discharge (visit 5).

Patients' knowledge about HF was evaluated by completing an HF knowledge questionnaire at three time points: before the patient's education (visit 1); after finishing education (visit 2); and after three months (visit 5). Patients' skills of self-control, compliance with recommendations in their individual treatment plan, physical activity, diet, and pharmacotherapy were assessed at four time points: during visits 1, 3, 4, and 5.

The data collected by the HF nurse was entered into the electronic database installed on a tablet.

Data analysis and sample size

Data will be analysed to evaluate the effectiveness of the programme based on previously established assessment measures. The primary endpoint of the programme is defined as the change in patient knowledge regarding HF relative to baseline, which will be evaluated based on the change in the average score of the knowledge questionnaire immediately after education and after three months (*i.e.* the difference between visit 2 and visit 5 relative to visit 1). Secondary endpoints include compliance with recommendations relating to self-control, the individual treatment plan, physical activity, diet, and pharmacotherapy after three months relative to baseline (*i.e.* visits 3, 4, and 5 versus visit 1). A paired t-test will be used to compare the results.

A sample size of 199 patients is required to achieve a statistical significance of < 0.05. This was calculated on the assumption that a patient has a baseline score of 10 points, and their knowledge improves by 10% (1 point) after three months, with a standard deviation of 5 points and a statistical power of 80%.

Due to the innovative nature of this study, and a lack of prior published results, this sample size calculation assumes a large diversity of results among the patients. Moreover, the loss of contact with some patients over the three-month follow-up has to be accounted for. If the loss to follow-up is estimated at 20%, the number of patients enrolled in the study should be 250.

Ethical aspects and recommendations

The project, classified as a Patient Support Programme (PSP), was approved by the Bioethical Commission at the Medical University of Warsaw No. KB/3/A/2019 on 14 January 2019. The investigation conforms with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. The project received the recommendations of the PTK, Heart Failure Section of the Polish Cardiac Society (*Sekcja Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa*

Kardiologicznego), and the Nursing and Medical Technology Section of the Polish Cardiac Society (Sekcja Pielęgniarstwa *i Techniki Medycznej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego*).

Potential impact

The collected results will confirm the usefulness of the first targeted educational model for HF patients in Poland (summarised in Figure 6). Obtaining positive results in a pilot project would form the basis for implementing systemic changes and subsequent introduction into everyday clinical practice. The use of an effective model of supporting HF patients, including patients' education and monitoring, not only promotes the effective use of healthcare resources, but also delivers desired clinical results and a reduction in the presently alarming number of rehospitalisations.

Conclusions

According to European Society of Cardiology (ESC) guidelines, the goal of HF management is to provide an effective system of care throughout the patient's entire journey, including hospital and ambulatory pathways. Strategies based on patient education and monitoring should be considered to be a fundamental part of multidisciplinary disease management programmes, leading to a reduction in mortality and morbidity, as well as an improvement in quality of life. Currently in Poland, a comprehensive educational model for HF patients does not exist. The introduction of a standardised approach to education and post-discharge monitoring would fill current gaps in the HF management system, while having a positive effect on the prognosis for this group of patients in the longer term.

Acknowledgements

The formatting and preparation for submission of this paper was provided by Proper Medical Writing Sp. z o.o.

The authors would like to thank Joanna Wróblewska, Mariola Storczyk, Beata Tomaszewska, Agnieszka Nowak, Tacjana Struch, Paulina Grabka, Aurelia Stachowiak, Małgorzata Kania, Grażyna Gertig, Agnieszka Rodak, Kamila Daniluk, Agnieszka Kacperska, Krystyna Czapla, Beata Szeliga-Dańko, Beata Lech, Karolina Kopeć, Maria Łyżwa-Pączek, Anna Bajdzińska-Korona, Agnieszka Rutkowska, Dorota Gwóźdź, Karolina Cierpiał, Agnieszka Tolarczyk, Aleksandra Tlałka, Marta Wleklik, Agnieszka Maj, Magdalena Lisiak, Iwona Kasprzak, Anna Frankiewicz, Bartosz Topoliński, Radosław Bartkowiak, Aneta Dudek-Górska, Łukasz Jodko, Alicja Nowak, Michał Konwerski, Grzegorz Słonka, Magdalena Frączek-Jucha, Aleksandra Bobel, Andrzej Przybylski, Jarosław Myszor, Michał Tkaczyszyn, and Ewa Kruszyńska for their contribution to the programme.

Conflict of interests

J. Kolasa: employee of Novartis Poland; M. Lelonek, A. Pawlak, and J. Nessler received honoraria and consulting fees from Novartis, and were involved in clinical trials sponsored by Novartis; E.A. Jankowska, I. Uchmanowicz, M. Grabowski received honoraria and consulting fees from Novartis; M. Wleklik, M. Lisiak declare no conflict of interest.

Funding

This work is fully supported by Novartis Pharmaceuticals Poland.

Streszczenie

Wstęp. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) zaproponowano wdrożenie w Polsce programu skoordynowanej opieki nad pacjentami z niewydolnością serca. Program KONS (Kompleksowa opieka nad chorymi z niewydolnością serca) zakłada kompleksowe podejście do chorego z niewydolnością serca. Obecnie brakuje dostępnych systemowych rozwiązań służących edukacji tych pacjentów. Celem programu „W trosce o słabe serce" jest ocena skuteczności pilotażowego modelu edukacji i monitorowania pacjentów hospitalizowanych z powodu dekompensacji niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF).

Materiały i metody. Przedstawiony model edukacyjny składa się z trzech faz: fazy I — szkolenie i certyfikowanie pielęgniarek specjalizujących się w opiece nad chorymi z niewydolnością serca, fazy II — sprawdzenie skuteczności zaproponowanego modelu edukacyjnego w warunkach klinicznych, fazy III — wdrożenie standardów edukacji pacjentów w innych ośrodkach kardiologicznych i internistycznych. Zebrane dane zostaną wykorzystane do oceny wpływu programu na wiedzę pacjentów o niewydolności serca, przestrzeganie przez nich zaleceń oraz ich zachowania prozdrowotne w zakresie samoopieki i samokontroli.

Wnioski. Zakładamy, że program pozwoli na wyciągnięcie wniosków o przydatności i skuteczności pierwszego w Polsce ukierunkowanego modelu edukacji pacjentów z niewydolnością serca. Pozytywne wyniki tego projektu pilotażowego mogą się stać podstawą do wprowadzenia zmian systemowych i wykorzystania modelu w codziennej praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: kardiologia, zarządzanie chorobą, model edukacyjny, niewydolność serca, samoopieka

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 99–106

References

1. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, et al. Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) Study. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. J Am Coll Cardiol. 2002; 39(1): 60–69, doi: 10.1016/s0735-1097(01)01700-4, indexed in Pubmed: 11755288.
2. Straburzyńska-Migaj E, Nessler J, Gackowski A, et al. Niewydolność serca w Polsce [Heart failure in Poland]. www.niewydolnosc-serca.pl/barometr.pdf (July 1, 2019).
3. Maniecka-Bryła I, Bryła M, Bryła P, et al. The burden of premature mortality in Poland analysed with the use of standard expected years of life lost. BMC Public Health. 2015; 15: 101, doi: 10.1186/s12889-015-1487-x, indexed in Pubmed: 25884915.
4. Cowie MR, Anker SD, Cleland JGF, et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. ESC Heart Fail. 2014; 1(2): 110–145, doi: 10.1002/ehf2.12021, indexed in Pubmed: 28834628.
5. Gierczyński J, Gryglewicz J, Karczewicz E, et al. Niewydolność serca — analiza kosztów ekonomicznych i społecznych [Heart failure — analysis of economic and social costs]. www.niewydolnosc-serca.pl/ns_raport2013 (July 1, 2019).
6. Chuda A, Berner J, Lelonek M. The journey of the heart failure patient, based on data from a single center. Adv Clin Exp Med. 2019; 28(4): 489–498, doi: 10.17219/acem/78688, indexed in Pubmed: 30277671.
7. Nessler J, Kozierkiewicz A, Gackowski A, et al. [Coordinated heart failure care in Poland: towards optimal organisation of the health care system]. Kardiol Pol. 2018; 76(2): 479–487, doi: 10.5603/KP.2018.0050, indexed in Pubmed: 29457624.
8. Nessler J, Zalewski J, Kozierkiewicz A, et al. Projekt programu kompleksowej opieki nad chorymi z niewydolnością serca (KONS) [Project of comprehensive care program for patients with heart failure]. Kardiol Inwazyjna. 2018; 13(6): 10–17.
9. OECD, Health at a Glance 2015: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22177en/s22177en.pdf (September 9, 2019).
10. Felker GM, Teerlink JR. Management of the patient with acute heart failure. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. ed. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Elsevier, Philadelphia 2014: 493–509.
11. Balsam P, Tymińska A, Kapłon-Cieślicka A, et al. Predictors of one-year outcome in patients hospitalised for heart failure: results from the Polish part of the Heart Failure Pilot Survey of the European Society of Cardiology. Kardiol Pol. 2016; 74(1): 9–17, doi: 10.5603/KP.a2015.0112, indexed in Pubmed: 26101021.
12. Ministerstwo Zdrowia. Mapy potrzeb zdrowotnych [Maps of health needs]. http://beta.mpz.mz.gov (September 9, 2019).
13. Łyszczarz B, Gierczyński J, Nojszewska E. Ocena kosztów niewydolności serca [Assessment of the costs of heart failure]. http://ingos.pl/public/userfiles/pdf/Ocena_kosztow_niewydolnosci_serca_w_Polsce_z_perspektywy_gospodarki_panstwa.pdf (July 1, 2019).
14. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2004; 44(4): 810–819, doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.055, indexed in Pubmed: 15312864.
15. Society PC. Patient Portal. www.slabeserce (July 1, 2019).
16. Society PC. Passport of a Patient with Heart Failure. www.slabeserce.pl/files/pdf/paszport_pacjenta (July 1, 2019).
17. Lelonek M. Niewydolność serca — okres okołowypisowy kluczowym elementem postępowania. Folia Cardiol. 2018; 13(4): 371–377, doi: 10.5603/fc.2018.0080.

Folia Cardiologica 2020
tom 15, nr 2, strony 107–113
DOI: 10.5603/FC.2020.0019
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2353–7752

Intercurrent illnesses in patients with multivalvular heart disease

Choroby współwystępujące u osób z kombinowaną wadą zastawkową serca

Sebastian Sawonik, Marek Prasał

Department of Cardiology, Medical University of Lublin, Poland

Abstract

Introduction. Multivalvular heart disease has either a congenital or an acquired aetiology (*e.g.* rheumatic fever, atherosclerosis, calcification of the valves, remodelling and dilatation of ventricles). The basis of valvular degeneration is failure of endothelial tissue. The consequence of a long-standing heart defect is progressive heart failure (HF). The aim of this study was to underline the fact that HF and atrial fibrillation are frequently related to combined valvular disease.

Material and methods. The study involved documentation of 109 patients with a compound heart defect treated from 2006 to 2016. Other factors which were considered in the statistical calculation were: HF classified according to the New York Heart Association scale, presence of cardiac infarction, diabetes, macrophage activation syndrome, obesity, circulatory arrest, dyspnoea, chest pain, fatigability, unconsciousness, dizziness and performed cardioversion.

Results. HF was diagnosed in 65 cases (59.5%). 55 patients with diagnosed HF who were simultaneously suffering from mixed valvular heart disease had no other diseases of the cardiovascular system. There was no correlation between HF and heart infarct or coronary arterial disease. We found no dependency between the grade of HF (defined as NYHA classes II, III and IV) and diabetes mellitus etc.

Conclusions. The risk for the development of these diseases in the research group was much higher than in the general population. It is essential to pay special attention to the concomitance of HF, atrial fibrillation and valvular diseases.

Key words: mixed valvular disease, heart failure, atrial fibrillation

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 107–113

Introduction

Mixed valvular heart disease refers to coexisting valvular stenosis and regurgitation. Combined valvular disease is the name given to describe any disease process involving two or more of the four heart valves. In practice, combined heart disease is called multivalvular disease (MVD). One of the most frequent of the acquired aetiologies of MVD is rheumatic fever.

Moreover, there is steadily rising occurrence of degenerative disease associated with atherosclerosis (a rise associated with rising life expectancy), and this is yet another reason for valvular damage occurrence. Aortic valve degeneration and mitral annular calcification are common changes associated with the ageing process. Remodelling and dilatation of the right and left ventricles (triggered by myocardial infarction or myocarditis) are significant factors of secondary or functional valvular regurgitation [1].

Broadly speaking, we can divide the factors influencing the degeneration of heart valves into: 1) genetic factors

Address for correspondence: lek. Sebastian Sawonik, Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20–090 Lublin, Poland, phone: +48 81 724 41 51, e-mail: ortalionik@wp.pl

Table 1. New York Heart Association (NYHA) functional classifications

NYHA class	Characteristic
I	Average physical activity does not cause undue symptoms (breathlessness, palpitations or fatigue)
II	Ordinary physical activity results in undue symptoms (breathlessness, palpitations or fatigue)
III	Marked limitation of physical activity. Symptoms do not occur at rest, but less than ordinary physical activity results in undue breathlessness, palpitations or fatigue
IV	Patient is unable to carry on physical activity without discomfort. Symptoms can occur at rest. Physical activity results in increased discomfort

(homozygous familial hypercholesterolemia); 2) clinical factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, smoking, obesity); 3) biochemical factors (higher levels of lipoprotein A, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, lower levels of high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, higher concentrations of calcium, creatinine and C-reactive protein in blood tests); and 4) demographic factors (age, sex).

The basis of valvular degeneration is failure of endothelial tissue. As a result of endothelium discontinuation, lipids, lipoproteins and proteins are deposited. Infiltrates consisting of inflammatory cells are formed (macrophages, T-lymphocytes, foam cells), fibrosis and calcification. Furthermore, new cardiovascular risk factors are not without significance. These include a high level of C-reactive protein, fibrinogen, interleukin 6, lipoprotein A, homocysteine, matrix metalloproteinase, and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2). Intima-media thickness and resting heart rate > 70–80/min may also affect endothelial tissue. These factors contribute to both atherosclerosis and degenerative lesions. The sole method of treating aortic stenosis is surgery [2, 3].

The consequence of a long-standing heart defect is progressive heart failure (HF). At present, the most frequent HF aetiologies in Poland (and Europe in general) are coronary arterial disease and hypertension [4]. HF is a condition in which the heart cannot keep up with tissue's demands for oxygen. That demand can be fulfilled only by increased filling pressure [5]. We can divide HF into right-sided or right ventricular (RV) heart failure and left-sided or left ventricular (LV) HF. The following are the symptoms of RV heart failure: swelling of feet, ankles or sacral region in recumbent patients, nocturia, pleural effusion, ascites, hepatomegaly (and also liver atrophy when the HF is of long standing), high jugular venous pressure, and Kussmaul's sign. The signs of LV HF are: dyspnoea, cough and symptoms during auscultation of lungs (crackles or rattling) [6].

When symptoms develop suddenly, a chest X-ray must be taken followed by echocardiography. When symptoms develop slowly, meaning that ambulatory care is possible, we can make an electrocardiography (ECG) or check the natriuretic peptide level, and with reference to these results decide whether echocardiography is required. Patients at high risk of HF must receive immediate echocardiography [7].

HF is classified according to the severity of the symptoms. The most commonly used classification system is that of the New York Heart Association (NYHA). The classifications are set out in Table 1 [8]. In advanced HF (NYHA class IV), roughly half of patients die within 12 months [9]. The most frequent reason for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) is ischaemic heart disease. Other causes include uncontrolled hypertension, valvular heart disease and cardiomyopathies. Heart failure with correct ejection fraction is usually caused by hypertension with left ventricle hypertrophy or ischaemic heart disease, diabetes, hypertrophic or restrictive cardiomyopathy, constrictive pericarditis. HF risk factors include female sex, advanced age, and being overweight [9].

The aim of this study was to underline the importance of paying special attention to the fact that HF and atrial fibrillation (AF) are frequently related to MVD.

Materials and methods

Our study is based on the documentation of 109 cases recorded in the Clinic of Cardiology. The research involved 68 female and 39 male patients with a compound heart defect treated in the Clinic of Cardiology in Lublin from 2006 to 2016. Inclusion criteria were age 18 years or over, and a compound heart defect (*i.e.* defect of two or more valves). Exclusion criteria were: age under 18; defect of one valve; absence of any heart defect; or a case not recorded in the Clinic of Cardiology in Lublin.

Other factors which were considered in the statistical calculation were HF classified in the NYHA scale, presence of cardiac infarction, diabetes, macrophage activation syndrome (MAS), obesity, circulatory arrest, dyspnoea, chest pain, fatigability, unconsciousness, dizziness and performed cardioversion.

Statistical analysis

The occurrence of these diseases in the examined group was characterised in terms of numbers and percentages. In order to prove the relevance of two nominal variables

the χ^2 test was used. Statistical evaluation of results was carried out using STATISTICA v.20 (StatSoft, Poland).

Results

All patients with multivalvular heart disease were treated at the Department of Cardiology from 2006 to 2016. Women accounted for 62.4% of the whole group (N = 68), with men the remaining 35.8% (N = 39). The average age of the group was 68.8 years (the oldest patient was 96, the youngest 41, standard deviation was 13.7092).

In the group of patients with combined valvular disease, the following accompanying diseases were reported: 14 suffered from myocardial infarction (MI); there were nine ST-elevation myocardial infarction (STEMI) cases (8.3% of all patients) and five non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) cases (4.6% of all cases). More than one MI occurred in one patient. 37 patients suffered from coronary artery disease (CAD) (33.9% of all cases). One patient had type 1 diabetes and 20 patients had type 2 diabetes. In one case, steroid-induced diabetes was noted and one patient had impaired fasting glucose (IFG). 66 patients were diagnosed with HF classified as class II, III or IV on the NYHA scale. The most common valvular defect was mitral regurgitation (MR): 10 cases of grade 1+, 53 cases of grade 2+, 30 cases of grade 3+, and five cases of grade 4+. 85 patients had tricuspid regurgitation (TR): 21 cases of grade 1+, 36 cases of grade 2+, 28 cases of grade 3+, and one case of grade 4+. 84 patients were diagnosed with aortic regurgitation (AR): 24 cases of grade 1+, 41 cases of grade 2+, 14 cases of grade 3+, and five cases of grade 4+. 49 patients had aortic valve stenosis. Mitral valve stenosis was diagnosed in 21 cases. 14 patients had pulmonary valve regurgitation (PR): 11 cases of grade 1+, two cases of grade 2+, and one case of grade 3+.

In the group of 109 patients with multivalvular heart disease, HF was diagnosed in 65 cases (59.5%). One in four patients suffered from Grade II HF according to the NYHA scale (N = 28, 25.7%), one in five from grade III HF (N = 21, 19.3%), and one in six from Grade IV HF (N = 16, 14.7%). Myocardial infarction occurred in 15 cases (13.8%), while coronary artery disease occurred in 37 cases (33.9%). Arterial hypertension (AH) was diagnosed in 62 patients (56.9%), AF also in 62 cases (56.9%), and pulmonary hypertension in 16 cases (14.7%). Every sixth patient had an implanted pacemaker (N = 17, 15.6%), and one patient had an implantable cardioverter-defibrillator (ICD): see Table 1.

Precise characteristics of the study group are set out in Table 2.

There were no statistically significant differences in the frequency of occurrence of intercurrent illnesses such as myocardial infarction, coronary artery disease, diabetes mellitus, pulmonary hypertension, arterial hypertension, aortic aneurysm and AF in the group of patients suffering only from multivalvular heart disease, or in the group of patients with both multivalvular heart disease and HF: see Table 3.

It is clear that 55 patients with diagnosed HF who were simultaneously suffering from mixed valvular heart disease had no other diseases of the cardiovascular system. These clinical results are statistically significant ($p < 0.05$, Cramér's $V = 0.653$).

Discussion

Chronic heart failure occurs in 1–2% of the adult population in developed countries. In addition, more than 10% of people over the age of 70 suffer from chronic heart failure [10]. In Poland it is reported that 600,000–700,000 patients have HF. Moreover, every fifth person will develop HF during their lifespan [11].

The results of our paper show that patients with combined valvular disease have HF more frequently than other patients (60.55% of the examined patients had HF). In Europe, the most frequent cause of HF in patients under 75 is myocardial infarction. In patients over 75 it is hypertension. Other risk factors are myocardial hypertrophy, myocardial cell loss and fibrosis, cardiomyopathies, myocarditis, valvular diseases and arrhythmias [5]. HF usually caries an adverse prognosis, and the five-year survival rate is worse than in the case of many neoplasms [11]. The diagnosis algorithm for HF is shown in Figure 1 [12]. The treatment is based on angiotensin-converting-enzyme inhibitors or (in the case of side effects like a cough) on angiotensin receptor blockers. Furthermore, β-blockers and diuretics such as spironolactone can be applied. The next group of medications are cardiac glycosides and vasodilators. In late stage HF, catecholamines are used (dobutamine and a new inotrope called levosimendan). In the case of coexisting respiratory insufficiency, assisted respiration should be applied (patients with saturation < 90% must receive oxygen therapy, and continuous positive airway pressure (CPAP), bilevel positive airway pressure (BiPAP) ventilation or mechanical ventilation are permissible). Patients with saturation > 90% do not require oxygen therapy [7, 12, 13].

The other most frequent medical condition in the examined group was AF which accounted for 56.88% of the group. As a comparison, in the USA, AF has been diagnosed in 0.7% of the whole population [14, 15], and just over 2% of the adult population [16]. We would like to emphasise that in this research AF was usually the only disease (except for valvular disease) which can lead to HF. Patients with other diseases are classified in Table 2. Atrial fibrillation frequently occurs with valvular heart disease. Statistically, in a case of severe mitral valve stenosis, the frequency of coexisting AF stands at 10% in patients under the

Table 2. Characteristics of study group

		Frequency	Percentage [%]
Heart failure	No	44	40.4
	Yes	65	59.6
NYHA class	not applicable	44	40.4
	II	28	25.7
	III	21	19.3
	IV	16	14.7
Myocardial infarction (MI)	No	94	86.2
	Yes	15	13.8
Type of myocardial infarction	not applicable	94	86.2
	STEMI	9	8.3
	NSTEMI	5	4.6
	> 1 MI	1	0.9
Coronary artery disease	No	72	66.1
	Yes	37	33.9
Diabetes mellitus (DM)	No	86	78.9
	Type 1	1	0.9
	Type 2	20	18.3
	Steroid-induced diabetes	1	0.9
	Impaired fasting glucose (IFG)	1	0.9
Pulmonary hypertension		16	14.7
Arterial hypertension		62	56.9
Aortic aneurysm		8	7.3
MAS		4	3.7
Lipid disorders		6	5.5
Cardiac arrest		5	4.6
Rheumatic heart disease		1	0.9
Atrial fibrillation		62	56.9
Pacemaker		17	15.6
Cardioverter-defibrillator		1	0.9

HYHA — New York Heart Association; STEMI — ST-elevation myocardial infarction; NSTEMI — non-ST-elevation myocardial infarction, MI — myocardial infarction; MAS — macrophage activation syndrome

age of 30, and is higher in the case of older patients. AF is diagnosed frequently in conjunction with an advanced stage of aortic valve diseases or with significant haemodynamic tricuspid valve insufficiency [16].

HF can cause AF, and AF can lead to HF. According to the EURObservational Research Programme: The Heart Failure (ESC-HF) Pilot Survey Pilot Survey of patients with diagnosed HF, 40% of them had AF as well. On the other hand, symptoms of HF (NYHA classes II–IV) occur in about 30% of patients with AF [16].

The treatment of AF is multistage. In short-term treatment (less than 48 h), electrolyte disorders should be corrected. The treatment of the second phase is cardioversion (pharmacological cardioversion with propafenone or electrical cardioversion with amiodarone). To prevent AF recurrence, some therapeutic drugs can be used. Dronedarone, flecainide, propafenone, or sotalol can be administered to patients with correct left ventricular function and without myocardial hypertrophy. In the case of patients with stable coronary artery disease and with no HF, dronedarone can be used. Patients with diagnosed HF can receive amiodarone. Moreover, anticoagulants should be considered (especially when the AF continues for more than 48 hours): vitamin K antagonists (VKA), or new oral

Table 3. Intercurrent illnesses in group of patients with only multivalvular heart disease and in group of patients with multivalvular heart disease and simultaneous heart failure

		Only multivalvular heart disease (N = 44)	Multivalvular heart disease + heart failure NYHA class II–IV (N = 65)	Statistical analysis	Level of statistical significance
Myocardial infarction	No	36 81.82%	58 89.23%	$\chi^2 = 1.192$	p = 0.55
	Yes	8 18.18%	7 10.77%		
Coronary artery disease	No	26 59.09%	46 70.77%	$\chi^2 = 0.596$	p = 0.45
	Yes	18 40.91%	19 29.23%		
Diabetes mellitus	No	35 79.55%	51 78.46%	$\chi^2 = 0.019$	p = 0.99
	Yes	9 20.45%	14 21.54%		
Pulmonary hypertension	No	37 84.09%	56 86.15%	$\chi^2 = 0.090$	p = 0.96
	Yes	7 15.91%	9 13.85%		
Arterial hypertension	No	17 38.64%	30 46.15%	$\chi^2 = 0.605$	p = 0.74
	Yes	27 61.36%	35 53.85%		
Aortic aneurysm	No	40 90.91%	61 93.85%	$\chi^2 = 0.327$	p = 0.85
	Yes	4 9.09%	4 6.15%		
Atrial fibrillation	No	19 43.2%	28 43.1%	$\chi^2 = 0.01$	p = 0.99
	Yes	25 56.8%	37 56.9%		

anticoagulants (NOACs). If the prognosis of sinus rhythm maintenance is poor, percutaneous and surgical ablation should be considered. In the event of chronic AF, or when the potential risk of therapy is higher than its benefits, correct ventricular rhythm should be maintained (heart rate c. 80–100/min). Beta-blockers, verapamil, diltiazem or digoxin can be used in the treatment [7, 17].

Conclusions

We wish to stress that HF and AF are frequently related to combined valvular disease. The risk for the development of these diseases in our research group was significantly higher than in the general population.

The study carried out in this paper does not prove any correlation between other diseases of the cardiovascular system and mixed valvular heart disease. Consequently, it is essential to pay special attention to concomitant HF, AF and valvular diseases.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

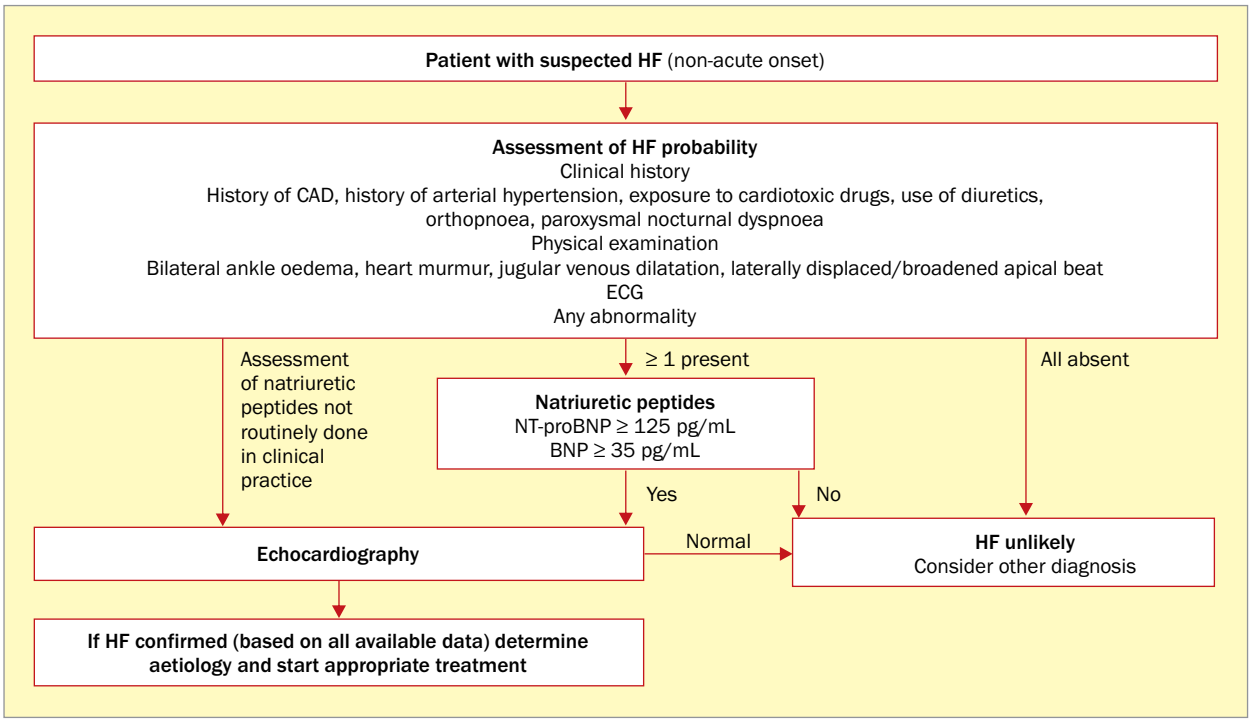


Figure 1. Diagnostic algorithm for diagnosis of HF of non-acute onset (according to [4]); HF — heart failure; CAD — coronary artery disease; ECG — electrocardiography; NT-proBNP — N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; BNP — B-type natriuretic peptide; Normal — normal ventricular and atrial volume and function

Streszczenie

Wstęp. Wielozastawkowa wada serca może mieć etiologię wrodzoną lub nabytą (np. gorączka reumatyczna, miażdżyca tętnic, zwapnienia zastawek, przebudowa i poszerzenie komór serca). Podstawą degeneracji zastawek jest wada endotelium. Długotrwająca wada zastawek prowadzi do postępującej niewydolności serca (HF). Celem pracy było zwrócenie uwagi na fakt, że HF i migotanie przedsionków są związane z wielozastawkową wadą serca.

Materiały i metody. Niniejsza praca stanowi analizę dokumentacji 109 pacjentów leczonych z powodu złożonej wady zastawkowej w latach 2006–2016. W obliczeniach statystycznych wzięto pod uwagę również inne czynniki, takie jak: HF sklasyfikowaną według skali *New York Heart Association* (NYHA), przebyty zawał serca, cukrzycę, współwystępowanie zespołu aktywacji makrofagów (MAS), otyłość, przebyte zatrzymanie krążenia, duszność, ból w klatce piersiowej, męczliwość, zawroty głowy, przeprowadzony zabieg kardiowersji.

Wyniki. Niewydolność serca nie korelowała z wadami zastawek ($p > 0,05$) ani z zawrotami głowy ($p = 0,9$). Co więcej, nie dowiedzionno korelacji między HF a zawałem serca lub chorobą wieńcową. Autorzy nie wykazali korelacji między II–IV stopniem HF według klasyfikacji NYHA a cukrzycą.

Wnioski. Ryzyko wystąpienia tych schorzeń w badanej grupie było dużo wyższe niż w populacji ogólnej. Ważnym jest więc zwracanie szczególnej uwagi na możliwe współwystępowanie HF, migotania przedsionków i złożonej wady zastawkowej serca.

Słowa kluczowe: złożona wada zastawkowa, niewydolność serca, migotanie przedsionków

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 107–113

References

1. Stanisz-Kempa J, Kukulski T, Gąsior Z. Postępowanie w wadach wielozastawkowych. Kardiologia po Dyplomie. 2014; 13(7–8): 36–45.
2. Dziedzic H, Podolec P. Komentarz do: „Zmiany w epidemiologii i historia naturalna wad zastawkowych serca". Medycyna po Dyplomie. [rok?]; 19(9): 31–32.
3. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol. 2000; 35(6): 1628–1637, doi: 10.1016/s0735-1097(00)00582-9, indexed in Pubmed: 10807470.
4. Karasek D, Kubica A, Sinkiewicz W, et al. Epidemia niewydolności serca — problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. Folia Cardiol Excerpta. 2008; 3(5): 242–248.
5. Mitkowski P. Niewydolność serca — epidemia XXI wieku. Choroby Serca i Naczyń. 2004,; 1(1): 43–50.
6. Nessler J, Windak A, Oleszczyk M, et al. Zasady postępowania w niewydolności serca – Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Medycyna Praktyczna. Lekarz Rodzinny. Wydanie specjalne 2/2017. https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/Zasady-post%C4%99powania-w-niewydolno%C5%9Bci-serca-2017.pdf (August 18, 2018).
7. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca na 2012 rok. Kardiol Pol. 2012; 70(Suppl II): 101–176.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016; 37(27): 2129–2200, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128, indexed in Pubmed: 27206819.
9. Gajewski P, Budaj A, Niżankowska-Mogilnicka E. „Interna Szczeklika". Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016: 395–422.
10. Kowalczyk B, Czyż R, Kaźmierska B. Heart failure — definition, classification, epidemiology, symptoms and treatment. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6(11): 352–367.
11. Praska-Ogińska A, Bednarski J. Clinical characteristic of 100 patients from pilot registry of heart failure patients hospitalized in the district hospital in Poland. Folia Cardiol. 2017; 12(4): 337–341, doi: 10.5603/fc.2017.0065.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016; 37(27): 2129–2200, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128, indexed in Pubmed: 27206819.
13. Praska-Ogińska AM, Bednarski J. Leczenie ostrej niewydolności serca. Folia Cardiol. 2017; 12(3): 306–316, doi: 10.5603/fc.2017.0060.
14. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation. 1997; 96(7): 2455–2461, doi: 10.1161/01.cir.96.7.2455, indexed in Pubmed: 9337224.
15. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA. 1994; 271(11): 840–844, indexed in Pubmed: 8114238.
16. Dłużniewski M, Syska-Sumińska J, Kalarus Z. Migotanie przedsionków. Codzienność lekarza praktyka. Czelej, Lublin 2016: 37–52.
17. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016; 37(38): 2893–2962, doi: 10.1093/eurheartj/ehw210, indexed in Pubmed: 27567408.

Folia Cardiologica 2020
tom 15, nr 2, strony 114–117
DOI: 10.5603/FC.a2020.0015
Copyright © 2020 Via Medica ISSN 2353–7752

Stanowisko Komitetu Terapii i Nauk o Leku PAN (KTiNoL PAN), Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN (KNFiF), Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego (PTF), Polskiego Towarzystwa Farmakologii Klinicznej i Terapii (PTFKiT), Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK) dotyczące chlorochiny w leczeniu zakażenia SARS-CoV-2 powodującego COVID-19 i wybranych aspektów terapii tym lekiem w schorzeniach współistniejących

Position paper of Scientific Committees of Polish Academy of Sciences (Committee on Therapy and Drug Research, Committee on Physiology and Pharmacology) and Polish scientific societies (Polish Society of Pharmacology, Polish Society of Clinical Pharmacology and Therapy, Polish Society of Arterial Hypertension, Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of Polish Cardiac Society) on chloroquine in the treatment of COVID-19 patients infected with SARS-CoV-2 and some other aspects of using chloroquine in concomitant diseases

Dagmara Mirowska-Guzel[1], Tomasz Kocki[2], Bogusław Okopień[3, 4], Włodzimierz Buczko[5], Filip M. Szymański[6], Krzysztof J. Filipiak[7]

[1]Przewodnicząca Komitetu Terapii i Nauk o Leku Polskiej Akademii Nauk
[2]Prezes Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego
[3]Prezes Polskiego Towarzystwa Farmakologii Klinicznej i Terapii
[4]Krajowy Konsultant w Dziedzinie Farmakologii Klinicznej
[5]Przewodniczący Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk
[6]Prezes Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
[7]Prezes Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak FESC, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

Wstęp

13 marca 2020 roku Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wydał decyzję w sprawie zmiany do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dotyczącą produktu leczniczego zawierającego fosforan chlorochiny (tabl., 250 mg). Zmiana na polegała na dodaniu nowego wskazania terapeutycznego, jakim jest leczenie wspomagające w zakażeniach koronawirusami typu beta, takimi jak SARS-CoV (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*), MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*) i SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*), oraz dawkowania produktu leczniczego [1]. Decyzja ta jest związana z szybko rozprzestrzeniającą się infekcją wywołaną przez SARS-CoV-2 powodujący COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) oraz ogłoszeniem 11 marca 2020 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) pandemii tego wirusa. Trwają prace nad poszukiwaniem skutecznej terapii COVID-19. Na podstawie dotychczasowych informacji można przypuszczać, że w leczeniu wspomagającym przydatna może być chlorochina [2–4].

Chlorochinę została po raz pierwszy dopuszczona do obrotu przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 1949 roku w leczeniu malarii i amebozy pozajelitowej (pełzakowicy) [5]. W Polsce jest wytwarzany i dostępny jeden z jej preparatów w postaci tabletek w dawce 250 mg. W reakcji na doniesienia o skuteczności leku i pilną potrzebę jego zastosowania w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [6] oraz ulotce dla pacjenta [7] dodano nowe wskazanie. W przypadku zakażenia SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2 zalecana dawka to 250 mg 2 razy/dobę przez 7–10 dni lub, w uzasadnionych przypadkach, 500 mg 2 razy/dobę przez 7–10 dni. Niezależnie od stosowanej dawki terapia nie powinna trwać dłużej niż 10 dni.

Poza tym chlorochina jest zarejestrowana w Polsce w następujących wskazaniach:

- zapobieganie i leczenie ostrych napadów oraz leczenie podtrzymujące zimnicy (malarii) wywoływanej przez *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* oraz wrażliwe na chlorochinę szczepy *Plasmodium falciparum* (w praktyce oporność na chlorochinę znacznie się zwiększyła przez lata i obecnie jest niewiele obszarów endemicznych, na których lek ten może być skutecznie stosowany; należy pamiętać o niestosowaniu jej w leczeniu chorego, u którego profilaktyka za pomocą chlorochiny okazała się nieskuteczna);
- pełzakowica i ropień wątroby wywołane przez *Entamoeba histolytica*, zwykle w skojarzeniu z lekami przeciw pełzakom działającymi w świetle jelita (chlorochinę stosuje się jako lek drugiego rzutu, jeżeli metronidazol okazał się nieskuteczny lub jest niedostępny);
- różne postacie tocznia rumieniowatego, postać układowa (SLE, *systemic lupus erythematosus*), przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy (DLE, *discoid lupus erythematosus*);
- reumatoidalne zapalenie stawów.

Chlorochina jest pochodną 4-aminochinoliny. Jej mechanizm działania, mimo wielu lat stosowania, pozostaje niejasny i nie do końca poznany. Lek hamuje zależne od wartości wewnątrzkomórkowego pH etapy fuzji cząsteczek niektórych wirusów (retrowirusów i koronawirusów) z błoną komórkową gospodarza, co decyduje o ich wniknięciu do komórek gospodarza i zakażeniu. Hamuje glikozylację komórkowych receptorów SARS-CoV [8]. Wpływa również na układ odpornościowy, hamując wytwarzanie i uwalnianie wybranych mediatorów reakcji zapalnej, w tym czynnika martwicy nowotworów typu alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*), interleukiny 1 (IL-1, *interleukin 1*), interleukiny 6 (IL-6, *interleukin 6*). Dane doświadczalne wskazują, że lek hamuje proliferację limfocytów, może także bezpośrednio wpływać na fosfolipazę A2, prezentowanie antygenów komórkom układu odpornościowego, wydzielanie niektórych enzymów z lizosomów komórkowych oraz uwalnianie toksycznych reaktywnych form tlenu z makrofagów [9]. W badaniach doświadczalnych i kazuistycznych obserwacjach klinicznych chlorochina zmniejsza progresję śródmiąższowego zapalenia płuc i ich włóknienia [10, 11].

Specjalne środki ostrożności, działania niepożądane i interakcje

Dane dotyczące podejmowania specjalnych środków ostrożności dotyczą zazwyczaj sytuacji, w których lek jest stosowany długoterminowo, co w tym wypadku oznacza terapię trwającą ponad 3 miesiące. Należy pamiętać, że zalecany czas leczenia w przypadku zakażenia SARS-CoV-2 jest ograniczony do 10 dni. Niemniej jednak nawet wtedy należy uwzględnić i dostosować dawkę u chorych z niewydolnością nerek znacznego stopnia oraz stosować ostrożnie u chorych z niewydolnością wątroby, w tym z poalkoholowym uszkodzeniem wątroby.

Lek może zaostrzać przebieg porfirii, łuszczycy i miastenii. Obniża próg drgawkowy, dlatego trzeba zachować ostrożność, podając go chorym z drgawkami w wywiadzie lub leczonym z powodu padaczki. Wykazano, że chlorochina może powodować ciężką hipoglikemię, w tym utratę przytomności, co może być zagrożeniem dla życia. Pacjenta leczonego chlorochiną należy poinformować o ryzyku hipoglikemii i związanymi z nią objawami klinicznymi. Jeżeli w czasie podawania chlorochiny u pacjenta wystąpią objawy kliniczne świadczące o hipoglikemii (takie jak np.: drżenie rąk, nadmierne pocenie się, kołatanie serca, zaburzenia koncentracji i niepokój, senność, nudności i wymioty), należy u niego oznaczyć stężenie glukozy we krwi i w razie konieczności zrewidować leczenie.

Bardzo poważnym działaniem niepożądanym chlorochiny jest retinopatia plamkowa, ale efekt ten zależy od dawki skumulowanej, a nie jednorazowej. Wykazywano jednak w tym zakresie bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży, nawet w leczeniu długoterminowym (średnio 7,2 miesiąca w dawce dobowej 332 mg) [12]. Decydując się na leczenie chlorochiną, trzeba mieć na uwadze także inne działania niepożądane (np. zaburzenia wzroku, zmiany w obrazie krwi obwodowej, zaburzenia psychiczne, zmiany w zapisie elektrokardiograficznym [EKG], parestezje, zaburzenia słuchu i inne), których występowanie obserwowano przede wszystkim podczas długotrwałej terapii, a które są szczegółowo opisane w ChPL [6].

Należy także rozważyć ryzyko wystąpienia interakcji chlorochiny z innymi lekami, a wśród nich przede wszystkim:

— interakcje z niektórymi lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak karbamazepina i kwas walproinowy, w przypadku których dochodzi do ograniczenia ich działania w wyniku obniżenia ich stężenia we krwi;
— lekami o potencjale arytmogennym (np. amiodaronem), zwiększającymi ryzyko zaburzeń rytmu serca, w tym bradykardię, arytmię komorową i zaburzenia przewodnictwa w sercu; mimo że łączne stosowanie chlorochiny i amiodaronu jest zasadniczo przeciwwskazane, to — biorąc pod uwagę brak skutecznych leków w zakażeniach COVID-19 oraz dużą populację osób przyjmujących amiodaron — nie należy pozbawiać tej możliwości leczenia pacjentów przyjmujących amiodaron; wystarczające wydaje się monitorowanie EKG, zwracanie uwagi na zaburzenia rytmu i odstęp QT;
— zwiększenie stężenia cyklosporyny oraz prawdopodobnie digoksyny we krwi obwodowej przez chlorochinę.

Szczególne populacje chorych

Lek stosuje się u osób w podeszłym wieku (bez konieczności dostosowania dawki) oraz u dzieci od 14. roku życia. W krajach, gdzie dostępne są także preparaty chlorochiny do podawania pozajelitowego, stosuje się je u dzieci od 5. roku życia. Maksymalna dawka pozajelitowa u dzieci wynosi 5 mg/kg mc. i nie przekracza maksymalnej dawki stosowanej u osób dorosłych.

Szczególną grupę pacjentów stanowią kobiety w ciąży oraz matki karmiące. W badaniach na myszach z użyciem znakowanej chlorochiny stwierdzono, że lek przenika przez łożysko, odkładając się głównie w tkankach oka płodu. Wykrywano tam chlorochinę w ciągu 5 miesięcy po zaprzestaniu jej podawania [6]. W dokumentacji rejestracyjnej chlorochiny zaleca się niestosowanie leku podczas ciąży, chyba że w opinii lekarza potencjalna korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla płodu. W przypadku krótkotrwałego stosowania w profilaktyce malarii uznaje się, że ryzyko związane z zakażeniem malarią jest wyższe od ryzyka związanego ze stosowaniem leku, co można teoretycznie odnieść do sytuacji zakażenia SARS-CoV-2, choć obecnie trudno przesądzać o skutkach takiej infekcji dla płodu. Dla przypomnienia: dawka stosowana w profilaktyce malarii to 500 mg raz/tydzień w tygodniu poprzedzającym wyjazd na teren endemiczny, w czasie pobytu oraz 4 tygodnie po powrocie. Biorąc pod uwagę częstość podawania leku w zakażeniu SARS-CoV-2, powoduje ona większe narażenie płodu na działanie chlorochiny niż w przypadku profilaktyki malarii.

W przypadku leczenia chorób reumatycznych gremia ekspertów uznają, że w razie konieczności terapię środkami antymalarycznymi można kontynuować podczas ciąży, choć preferuje się hydroksychlorochinę [13, 14]. Należy zauważyć, że dawki chlorochiny zalecane w takich wskazaniach są zbliżone do rekomendowanych w zakażeniu SARS-CoV-2, choć w tym ostatnim przypadku lek stosuje się w czasie ograniczonym do 10 dni.

Chlorochina przenika do mleka kobiecego. Jeżeli jest stosowana w zapobieganiu zimnicy, to jej ilość jest zbyt mała, aby zaszkodzić dziecku, ale również niewystarczająca do skutecznego zapobiegania zakażeniu. Dlatego konieczne jest oddzielne postępowanie profilaktyczne u dziecka. Zgodnie z ChPL pacjentki z chorobami reumatycznymi nie powinny karmić piersią podczas długotrwałego stosowania chlorochiny [6]. W przywoływanych wcześniej rekomendacjach wskazuje się na stwierdzane niewielkie (0,6%) do umiarkowanego (14%) stężenie leku w mleku matki w porównaniu ze stężeniem we krwi matki i dopuszcza możliwość stosowania chlorochiny w sytuacji karmienia piersią [14].

Dodatkowe uwagi i informacje

Pojawiające się doniesienia kliniczne, jakkolwiek odnoszące się do bardzo małych grup osób, o skutecznej redukcji wiremii SARS-CoV-2 w przypadku łącznego leczenia hydroksychlorochiną i azytromycyną [15] mogą u części ekspertów z zakresu chorób zakaźnych zaowocować próbami łącznego stosowania chlorochiny i azytromycyny, zwłaszcza wobec przejściowych braków w zaopatrzeniu w hydroksychlorochinę na polskim rynku. Także w tym wypadku, mimo istniejących przeciwwskazań do łącznego stosowania chlorochiny z azytromycyną (ryzyko wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG i zaburzeń rytmu serca typu *torsades de pointes*), wydaje się racjonalne uznanie tego przeciwwskazania za względne w przypadku terapii 10-dniowej i monitorowanej za pomocą EKG.

Co do zasady warto podkreślić, że pacjent z COVID-19 ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego i/lub nadciśnieniem tętniczym, u którego rozpocznie się leczenie chlorochiną, nie wymaga modyfikacji leczenia hipotensyjnego (odstawiania i zamiany leków hamujących układ renina–angiotensyna). Nie potwierdzono też, jak do tej pory, doniesień o szkodliwości stosowania w tej grupie

pacjentów niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ibuprofen).

Podsumowanie

W obowiązującym systemie rejestracji produktów leczniczych informacje na temat leku zawarte w ChPL powinny pochodzić z odpowiednio przeprowadzonych, w optymalnie dużych grupach osób badań klinicznych. Dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności leku odnoszą się do preparatu zarejestrowanego pod konkretną nazwą, w zdefiniowanej postaci i ściśle określonej dawce.

W przypadku fosforanu chlorochiny dopuszczonego do obrotu w nowym wskazaniu, czyli leczeniu wspomagającym zakażeń koronawirusami, z przyczyn oczywistych nie było możliwości przeprowadzenia odpowiednich badań zgodnych z wymogami medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*). Nie powinno się również, co do zasady, ekstrapolować tych danych i wskazań automatycznie na hydroksychlorochinę, chociaż dostępna literatura wskazuje na podobne działanie obu leków.

Jednak długi czas obecności chlorochiny na rynku, dobrze poznany profil bezpieczeństwa i skuteczności w długoterminowej obserwacji w warunkach rzeczywistych w innych wskazaniach oraz brak alternatywnych terapii w leczeniu COVID-19 i brak możliwości szybkiego ich wprowadzenia przy doniesieniach o skuteczności w leczeniu zakażeń wywołanych przez SARS-CoV-2 uzasadnia podejmowanie leczenia preparatami chlorochiny przy zachowaniu odpowiednich środków ostrożności. Nie ma natomiast obecnie wystarczająco udokumentowanych doniesień o skuteczności chlorochiny w profilaktyce zakażenia wywołanego przez SARS-CoV-2. Biorąc jednocześnie pod uwagę znane działania niepożądane tego leku w przypadku jego długotrwałego podawania takie zastosowanie w profilaktyce jest na obecnym etapie wiedzy nieuzasadnione i potencjalnie niebezpieczne. Profilaktyczne stosowanie chlorochiny u osób z personelu medycznego, narażonych na kontakty z pacjentami zakażonymi SARS-CoV-2, jest dopiero hipotezą badawczą, która ma być zweryfikowana w przyszłości.

Piśmiennictwo

1. Informacja w sprawie druków informacyjnych do produktu Arechin (Chloroquini phosphas), 250 mg, tabletki . http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-w-sprawie-druk%C3%B3w-informacyjnych-do-produktu-arechin-chloroquini-phosphas-250-mg-tabletki (March 30, 2020).
2. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia, 2020 Feb 20;43(0):E019. doi: 10 3760/cma j issn 1001-0939. 2020; 0019(streszczenie), doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019.
3. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005, indexed in Pubmed: 32173110.
4. Racagni G., Cirino G., Mugelli A. i wsp., Do effective drugs against COVID-19 (already in use or under clinical development) exist? (list Zarządu Włoskiego Towarzystwa Farmakologicznego do członków Europejskiej Federacji Towarzystw Farmakologicznych). http://oilbialystok.pl/informacja-dotyczaca-chlorochiny-w-leczeniu-zakazenia-wirusem-sars-cov-2-powodujacego-covid-19/ (March, 20, 2020).
5. Aralen® Chloroquine phosphate, USP. For Malaria and Extraintestinal Amebiasis. FDA, 1949. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/06002slr039_aralen_lbl.pdf (March 30, 2020).
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.urpl.gov.pl/sites//default/files/Arechin%20Charakterystyka%20Produktu%20Leczniczego.pdf (March 30, 2020).
7. Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta. http:////www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Arechin%20Ulotka%20dla%20Pacjenta.pdf (March 30, 2020).
8. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, et al. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents. 2020 [Epub ahead of print]: 105938, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938, indexed in Pubmed: 32171740.
9. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? Lancet Infect Dis. 2003; 3(11): 722–727, doi: 10.1016/s1473-3099(03)00806-5, indexed in Pubmed: 14592603.
10. Shen H, Wu Na, Wang Yu, et al. Chloroquine attenuates paraquat-induced lung injury in mice by altering inflammation, oxidative stress and fibrosis. Int Immunopharmacol. 2017; 46: 16–22, doi: 10.1016/j.intimp.2017.02.020, indexed in Pubmed: 28249220.
11. Balasubramanyan N, Murphy A, O'Sullivan J, et al. Familial interstitial lung disease in children: response to chloroquine treatment in one sibling with desquamative interstitial pneumonitis. Pediatr Pulmonol. 1997; 23(1): 55–61, doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199701)23:1<55::aid-ppul7>3.0.co;2-o, indexed in Pubmed: 9035199.
12. Klinger G, Morad Y, Westall C, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. The Lancet. 2001; 358(9284): 813–814, doi: 10.1016/s0140-6736(01)06004-4.
13. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016; 75(5): 795–810, doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840, indexed in Pubmed: 26888948.
14. Patro-Małysza J, Marciniak B, Kimber-Trojar Ż, et al. Farmakoterapia chorób układu ruchu u kobiet w ciąży. Ginekol Perinatol Prakt. 2016; 1(2): 56–65.
15. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 [Epub ahead of print]: 105949, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949, indexed in Pubmed: 32205204.

REVIEW ARTICLE

Folia Cardiologica 2020
vol. 15, no. 1, pages 118–121
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2353–7752

Position paper of Scientific Committees of the Polish Academy of Sciences (Committee on Therapy and Drug Research, Committee on Physiology and Pharmacology) and Polish scientific societies (Polish Society of Pharmacology, Polish Society of Clinical Pharmacology and Therapy, Polish Society of Arterial Hypertension, Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the Polish Cardiac Society) on chloroquine in the treatment of COVID-19 patients infected with SARS-CoV-2 and some other aspects of using chloroquine in concomitant diseases

Dagmara Mirowska-Guzel[1], Tomasz Kocki[2], Bogusław Okopień[3, 4], Włodzimierz Buczko[5], Filip M. Szymański[6], Krzysztof J. Filipiak[7]

[1]Chairperson of the Committee on Therapy and Drug Research, Polish Academy of Sciences
[2]President of the Polish Society of Pharmacology
[3]President of the Polish Society of Clinical Pharmacology and Therapy
[4]National Consultant in Clinical Pharmacology
[5]Chairperson of the Committee on Physiology and Pharmacology, Polish Academy of Sciences
[6]President of the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the Polish Cardiac Society
[7]President of the Polish Society of Hypertension

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Mirowska-Guzel D, et al. Stanowisko Komitetu Terapii i Nauk o Leku PAN (KTiNoL PAN), Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN (KNFiF), Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego (PTF), Polskiego Towarzystwa Farmakologii Klinicznej i Terapii (PTFKiT), Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK) dotyczące chlorochiny w leczeniu zakażenia SARS-CoV-2 powodującego COVID-19 i wybranych aspektów terapii tym lekiem w schorzeniach współistniejących. Folia Cardiol. 2020; 15(2): 114–117. DOI: 10.5603/FC.a2020.0015. Należy cytować wersję pierwotną

Introduction

On March 13, 2020, the Director General of the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products issued a decision regarding an amendment to the marketing authorization for the medicinal product containing chloroquine phosphate (250 mg tablets). The amendment involved adding a new therapeutic indication, supportive treatment of betacoronavirus infections, such as severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARS-CoV), Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (MERS-CoV), and severe

Address for corresspondence: Prof. Krzysztof J. Filipiak MD, PhD, FESC, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, Poland, e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2), and adding a new dosing schedule for this medicinal product [1]. This decision has been related to the rapid spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 and the March 11, 2020, declaration of a pandemic state by the World Health Organization. Efforts are underway to develop an effective therapy of COVID-19. Based on the available information, it is supposed that chloroquine may be beneficial as a supportive therapy [2–4].

Chloroquine was first licensed by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 1949 for the treatment of malaria and intestinal amoebiasis [5]. One chloroquine preparation, 250 mg tablets, is manufactured and available in Poland. In response to the reports of the drug's efficacy and an urgent need to use it, a new indication has been added to the summary of product characteristics (SmPC) [6] and the medication package insert [7]. In SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 infection, the recommended dose is 250 mg twice daily for 7-10 days or, if deemed required, 500 mg twice daily for 7–10 days. Regardless of the dose used, the duration of therapy should not exceed 10 days.

Apart from this, chloroquine is licensed in Poland for the following indications:

- prevention and treatment of acute episodes and maintenance treatment of malaria due to *Plasmodium vivax, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale* and chloroquine-susceptible strains of *Plasmodium falciparum* (in practice, the resistance to chloroquine increased largely over the years and currently there are few endemic areas where the drug can be effectively used; of note, it should not be used for the treatment of patients in whom chloroquine prophylaxis was ineffective);
- hepatic amoebiasis and liver abscess due to Entamoeba histolytica, usually in combination with drugs active against amoebas in the intestine (chloroquine is used as a second-line drug if metronidazole is ineffective or not available);
- various forms of lupus, including systemic lupus erythematosus, chronic lupus and discoid lupus erythematosus;
- rheumatoid arthritis.

Chloroquine is a 4-aminocholine derivative. Despite years of use, its mechanism of action remains unclear. The drug inhibits intracellular pH-dependent fusion of some viruses (retroviruses and coronaviruses) with the host cell membrane, which determines viral entry to the cell and host infection. Chloroquine inhibits glycosylation of cellular SARS-CoV receptors [8]. It also affects the immune system by inhibiting the synthesis and release of some inflammatory mediators including tumour necrosis factor alpha (TNF-α), interleukin 1, and interleukin 6. Experimental data indicate that chloroquine inhibits lymphocyte proliferation and may directly affect phospholipase A2, antigen presentation to the immune system cells, release of some enzymes from cellular lysosome, and release of toxic reactive oxygen species from macrophages [9]. Experimental studies and anecdotal clinical observations indicate that chloroquine reduces the progression of lung interstitial inflammation and fibrosis [10, 11].

Precautions, adverse effects and interactions

Precautions usually relate to the situations when a drug is used long-term, *i.e.*, in this instance more than 3 months. Of note, the recommended duration of SARS-CoV-2 infection therapy with chloroquine is limited to 10 days. Even in these settings, however, the dose should be adjusted in severe renal failure, and the drug should be used with caution in patients with liver failure, including those with alcohol liver disease.

The drug may exacerbate porphyria, psoriasis, and myasthenia. It reduces the seizure threshold and thus should be used with caution in patients with a history of seizures or treated for a seizure disorder. It was shown that chloroquine may induce severe hypoglycaemia, potentially leading to a loss of consciousness, which may be life-threatening. Patients treated with chloroquine should be informed about the risk of hypoglycaemia and related clinical symptoms. If symptoms and signs suggestive of hypoglycaemia (such as tremor, excessive sweating, palpitations, impaired concentration, anxiety, somnolence, nausea, and vomiting) develop during chloroquine treatment, blood glucose level should be measured and the treatment should be adjusted accordingly if required.

A very severe adverse effect of chloroquine is macular retinopathy but this effect is related to the cumulative and not the single dose. However, drug safety in this regard has been shown during pregnancy, even with a long-term treatment (on average 7.2 months with the daily dose of 332 mg) [12]. When prescribing chloroquine, other adverse effects of the drug should also be considered (*e.g.*, vision impairment, complete blood count parametre changes, electrocardiogram [ECG] changes, paraesthesias, hearing impairment and others), which have been reported mostly during long-term therapy and are described in detail in the SmPC [6].

Interactions of chloroquine with other drugs should also be considered, in particular:

- interactions with some anticonvulsant drugs, such as carbamazepine and valproate, leading to attenuation of their effect due to a reduced blood level;
- interactions with potentially proarrhythmic drugs (*e.g.*, amiodarone) which are associated with an increased risk of cardiac arrhythmia, including bradycardia, ventricular arrhythmia and cardiac conduction disturbances; although concomitant use of chloroquine and amiodarone is generally contraindicated, patients receiving

amiodarone should not be excluded from this treatment option, taking into account the lack of effective COVID-19 therapies and a large population of patients treated with amiodarone; ECG monitoring for arrhythmia and QT interval seems a sufficient precautionary measure;

— elevation of blood ciclosporin and possibly digoxin level by chloroquine.

Special patient populations

The drug may be used in the elderly (without dose adjustment) and in children above 14 years of age. In countries where parenteral chloroquine preparations are available, the drug is used in children above 5 years of age. The maximum dose administered parenterally in children is 5 mg/kg of body weight and does not exceed the maximum dose in adults.

Special patient populations include pregnant and lactating women. Mice studies using labelled chloroquine showed that the drug crosses the placenta, with accumulation mostly in the foetal eye tissue. Chloroquine was detected in the foetal eye tissue as late as 5 months after drug discontinuation [6]. The SmPC states that chloroquine should not be used during pregnancy unless in a physician's opinion the potential benefit outweighs the risk for the foetus. When the drug is used short-term for the prevention of malaria, it is believed that the risk associated with contracting malaria outweighs the risk associated with drug administration, which may also be theoretically extrapolated to the SARS-CoV-2 infection, although the foetal sequelae of such an infection have not been determined yet. As a reminder, the dose used for the prevention of malaria is 500 mg weekly during the week preceding a trip to an endemic malaria region, throughout the stay in the region, and for 4 weeks after the return. Taking into account the dosing schedule for SARS-CoV-2 infection, foetal exposure for chloroquine is higher compared to that during the drug use for the prevention of malaria.

When treating rheumatological disease, experts believe that antimalarial drugs may be continued during pregnancy but hydroxychloroquine is preferred [13, 14]. Of note, chloroquine dosing for this indication is similar to that used for the treatment of SARS-CoV-2 infection, but in the latter situation, the treatment duration is limited to 10 days.

Chloroquine penetrates to breast milk. When it is used for the prevention of malaria, its amounts are too small to harm the child but also insufficient for the effective prevention of an infection. Thus, separate prevention measures are needed in a breastfed child. According to the SmPC, patients with rheumatological disease should not breastfeed during long-term use of chloroquine [6]. In the expert recommendations cited above, it was noted that the drug level in breast milk was found to be low (0.6%) to moderate (14%) compared to the maternal blood level and chloroquine use by breastfeeding mothers was considered acceptable [14].

Additional remarks and information

Recent reports of an effective SARS-CoV-2 viral load reduction with a combined hydroxychloroquine and azithromycin treatment, albeit in very small patient groups [15], may prompt some infectious disease experts to combine chloroquine and azithromycin, particularly in view of transient hydroxychloroquine shortages in Poland. Also in this case, despite contraindications for combined chloroquine and azithromycin treatment (due to a risk of QT interval prolongation on ECG and torsade de pointes arrhythmia), It seems reasonable to consider this a relative contraindication in the settings of 10-day therapy with ECG monitoring.

In general, COVID-19 patients with concomitant cardiovascular disease and/or hypertension in whom chloroquine treatment is initiated do not require modification of antihypertensive drug therapy (withdrawal or substitution of the renin–angiotensin system inhibitors). In addition, the reports of harm associated with the use of some non-steroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen) in this patient group have not been confirmed yet.

Summary

In the current system of medicinal product licensing, the drug information included in the SmPC should be based on properly conducted clinical studies, optimally performed in large patient groups. The safety and efficacy data pertain to a specific licensed preparation, with a specific name, formulation and dosing schedule.

In case of the new indication for chloroquine phosphate, supportive treatment of coronavirus infection, appropriate studies as required by the evidence-based medicine (EBM) could not be performed for obvious reasons. In addition, these data and indications should not be generally extrapolated automatically to hydroxychloroquine although the available literature indicates that the effects of both drugs are similar.

However, our long experience with chloroquine, its well-established safety and efficacy profile during long-term use for other indications in the real-life clinical practice settings, and the lack of alternative COVID-9 therapies, with no prospects of their rapid introduction in the future, coupled with the reports of the drug's efficacy in SARS-CoV-2 infections warrant using chloroquine for the treatment of the latter, with appropriate precautions. In contrast, there have been no sufficiently documented reports of the effectiveness of chloroquine for the prevention of SARS-CoV-2 infection. In view of known adverse effects of the drug during its long-term administration, such prophylactic

use is currently unjustified and potentially hazardous. Prophylactic administration of chloroquine in the healthcare personnel exposed to patients infected with SARS-CoV-2 is only a research hypothesis that will be tested in the future.

References

1. Informacja w sprawie druków informacyjnych do produktu Arechin (Chloroquini phosphas), 250 mg, tabletki. http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-w-sprawie-druk%C3%B3w-informacyjnych-do-produktu-arechin-chloroquini-phosphas-250-mg-tabletki (March 30, 2020).
2. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia] [Article in Chinese]. 2020 Feb 20;43(0):E019. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019.
3. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005, indexed in Pubmed: 32173110.
4. Racagni G, Cirino G, Mugelli A, et al. Do effective drugs against COVID-19 (already in use or under clinical development) exist? (list Zarządu Włoskiego Towarzystwa Farmakologicznego do członków Europejskiej Federacji Towarzystw Farmakologicznych). http://oilbialystok.pl/informacja-dotyczaca-chlorochiny-w-leczeniu-zakazenia-wirusem-sars-cov-2-powodujacego-covid-19/ (March, 20, 2020).
5. Aralen®. Chloroquine phosphate, USP. For Malaria and Extraintestinal Amebiasis. FDA, 1949. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/06002slr039_aralen_lbl.pdf (March 30, 2020).
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Arechin%20Charakterystyka%20Produktu%20Leczniczego.pdf (March 30, 2020).
7. Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta. http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Arechin%20Ulotka%20dla%20Pacjenta.pdf (March 30, 2020).
8. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, et al. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents. 2020 [Epub ahead of print]: 105938, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938, indexed in Pubmed: 32171740.
9. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? Lancet Infect Dis. 2003; 3(11): 722–727, doi: 10.1016/s1473-3099(03)00806-5, indexed in Pubmed: 14592603.
10. Shen H, Wu Na, Wang Yu, et al. Chloroquine attenuates paraquat-induced lung injury in mice by altering inflammation, oxidative stress and fibrosis. Int Immunopharmacol. 2017; 46: 16–22, doi: 10.1016/j.intimp.2017.02.020, indexed in Pubmed: 28249220.
11. Balasubramanyan N, Murphy A, O'Sullivan J, et al. Familial interstitial lung disease in children: response to chloroquine treatment in one sibling with desquamative interstitial pneumonitis. Pediatr Pulmonol. 1997; 23(1): 55–61, doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199701)23:1<55::aid-ppul7>3.0.co;2-o, indexed in Pubmed: 9035199.
12. Klinger G, Morad Y, Westall C, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. The Lancet. 2001; 358(9284): 813–814, doi: 10.1016/s0140-6736(01)06004-4.
13. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016; 75(5): 795–810, doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840, indexed in Pubmed: 26888948.
14. Patro-Małysza J, Marciniak B, Kimber-Trojar Ż, et al. Farmakoterapia chorób układu ruchu u kobiet w ciąży. Ginekol Perinatol Prakt. 2016; 1(2): 56–65.
15. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 [Epub ahead of print]: 105949, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949, indexed in Pubmed: 32205204.

Folia Cardiologica 2020
tom 15, nr 2, strony 122–129
DOI: 10.5603/FC.2020.0020
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2353–7752

Choroby mitochondrialne — co powinien wiedzieć kardiolog?

Mitochondrial diseases: what the cardiologist should know?

Olga Zdończyk[1], Biruta Kierdaszuk[2], Katarzyna Kurnicka[1], Piotr Pruszczyk[1]

[1]Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
[2]Katedra i Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Miopatie mitochondrialne (MD) są heterogenną grupą rzadkich chorób uwarunkowanych genetycznie charakteryzującą się defektem mitochondrialnego łańcucha oddechowego z następowym zaburzeniem metabolizmu energetycznego komórek. Ze względu na istotną zależność serca od metabolizmu oksydacyjnego jego zajęcie w MD jest częste i może występować zarówno jako część choroby wieloukładowej, jak i główny objaw kliniczny. Wszystkie struktury serca mogą być dotknięte przez chorobę, ale najczęściej dochodzi do zajęcia miokardium. Najczęstszą manifestacją zajęcia serca w MD są kardiomiopatie, jednak nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym u tych pacjentów pozostają zróżnicowane i mogą się objawiać jako zaburzenia rytmu serca lub przewodzenia, niewydolność serca (HF), nadciśnienie płucne, poszerzenie aorty wstępującej oraz obecność płynu w worku osierdziowym. Zajęcie serca u pacjentów z MD ma charakter postępujący, wiąże się z gorszym rokowaniem i zwiększoną śmiertelnością z powodu HF. Może ono jednak pozostawać bezobjawowe aż do osiągnięcia zaawansowanego stadium z powodu ograniczonej mobilności pacjentów, dlatego badania przesiewowe w kierunku kardiomiopatii oraz zaburzeń rytmu serca powinny być częścią standardowego postępowania w tej grupie. Wszyscy pacjenci z zajęciem serca, także bez objawów, powinni być skierowani do kardiologa z doświadczeniem i znajomością postępowania w przypadkach MD.

Słowa kluczowe: choroby mitochondrialne, kardiomiopatia mitochondrialna, zajęcie serca, zaburzenia przewodzenia

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 122–129

Wstęp

Miopatie mitochondrialne (MD, *mitochondrial diseases*) są heterogenną grupą rzadkich chorób uwarunkowanych genetycznie charakteryzującą się defektem mitochondrialnego łańcucha oddechowego z następowym zaburzeniem metabolizmu energetycznego komórek. Mimo że objawy mogą dotyczyć niemal każdego organu, szczególnie podatne są tkanki o wysokim zapotrzebowaniu energetycznym, takie jak tkanka nerwowa i mięśniowa, jak również mięsień sercowy [1]. Obecnie nie ma pełnych badań epidemiologicznych, w których oceniono by liczbę pacjentów z MD w Polsce, a podobne dane są także trudno dostępne na świecie. Powikłania kardiologiczne, takie jak niewydolność serca (HF, *heart failure*), zaburzenia rytmu serca i przewodzenia oraz nagły zgon sercowy, pozostają jedną z głównych przyczyn umieralności w tej grupie chorych [1, 2]. Zgodnie z wytycznymi neurologicznych i kardiologicznych towarzystw naukowych pacjenci z chorobami nerwowo-mięśniowymi, w tym z MD, powinni pozostawać pod opieką zarówno neurologiczną, jak i kardiologiczną [3]. Kardiolodzy będą coraz częściej angażowani w wielodyscyplinarną opiekę nad tymi pacjentami i dlatego powinni znać podstawy patofizjologii zaburzeń leżących u podłoża tej grupy chorób, cechy kliniczne oraz spektrum objawów z układu sercowo-naczyniowego.

Etiopatogeneza

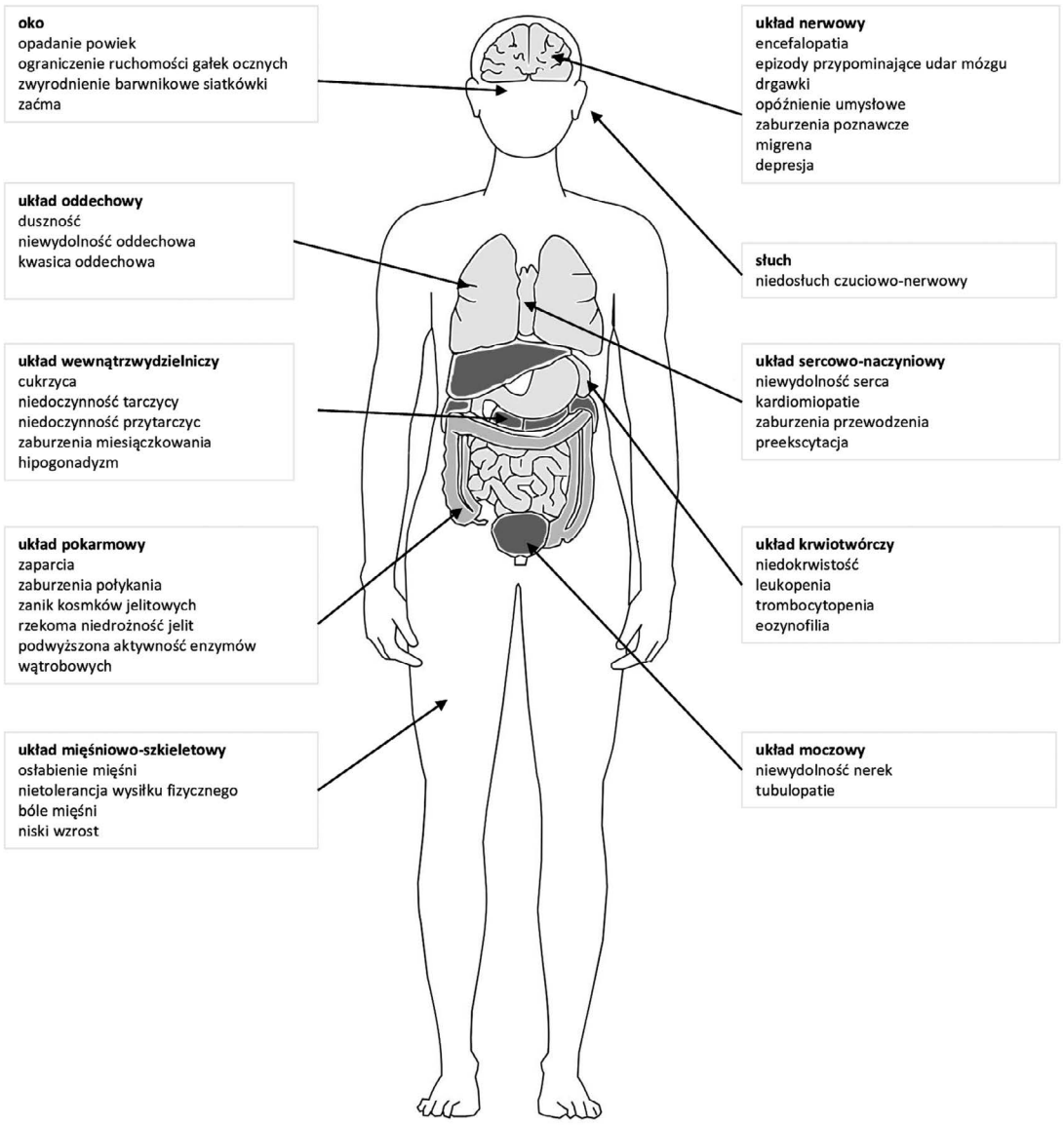
Mitochondrialny łańcuch oddechowy podlega podwójnej kontroli — DNA mitochondrialnego (mtDNA, *mitochondrial*

Adres do korespondencji: lek. Olga Zdończyk, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Lindleya 4, 02–005 Warszawa, tel. 22 502 11 44, e-mail: olga.zdonczyk@gmail.com

DNA) oraz jądrowego (nDNA, *nuclear DNA*) — dlatego MD są spowodowane defektami zarówno mtDNA, jak i nDNA [1, 4]. Zaburzenia mtDNA są przyczyną większości (ok. 70%) przypadków MD u dorosłych [5, 6]. Kontrola przez dwa genomy sprawia, że MD mogą być dziedziczone zgodnie z prawami genetyki mitochondrialnej, a więc w linii od matki, a także w sposób autosomalny recesywny, autosomalny dominujący lub sprzężony z chromosomem X [4]. Mutacje mtDNA mogą także powstawać *de novo* [4]. Występują one w ponad 1/200 żywych urodzeń, co czyni je jednymi z najczęstszych patogennych alleli w populacji ogólnej [7]. Warto jednak podkreślić, że obecność mutacji nie musi prowadzić do choroby, jako że większość mutacji mtDNA ma charakter heteroplazmatyczny, ze zmienną ilością zmutowanego mtDNA w obrębie poszczególnych komórek, a do defektu łańcucha oddechowego dochodzi po przekroczeniu progu wynoszącego zazwyczaj 60–90% zmutowanego mtDNA w stosunku do mtDNA typu dzikiego [8]. Szacuje się, że częstość występowania MD u dorosłych — w tym zarówno mutacji mtDNA, jak i nDNA — wynosi około 1/4300, zatem należą one do jednych z najczęstszych dziedzicznych zaburzeń nerwowo-mięśniowych [9].

Obraz kliniczny

Ze względu na obecność mitochondriów we wszystkich komórkach jądrzastych choroba może dotykać wielu różnych tkanek i objawiać się szerokim spektrum postaci klinicznych, od skąpoobjawowych, obejmujących jeden narząd (np. głuchota lub cukrzyca), po złożone wieloobjawowe zespoły zajmujące kilka układów i narządów (ryc. 1). Objawy mogą się pojawić na każdym etapie życia, a wiek, w którym występują,



Rycina 1. Objawy chorób mitochondrialnych

Tabela 1. Wybrane zespoły mitochondrialne (na podstawie [8, 10, 11])

Zespół	Mutacja	Cechy kliniczne	Manifestacje kardiologiczne
Choroby o początku objawów w wieku niemowlęcym lub dzieciństwie			
Zespół Leigha	Mutacje mtDNA oraz nDNA	Podostra martwicza encefalomielopatia, opóźnienie rozwoju psychoruchowego	HCM, DCM, LVNC, zaburzenia przewodzenia, płyn w osierdziu
KSS	Delecje mtDNA	Oftalmoplegia zewnętrzna, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki	Szybko postępujące zaburzenia przewodzenia, WPW, DCM, LVNC
Choroby o początku objawów w wieku nastoletnim lub dorosłości			
CPEO	Mutacje punktowe oraz delecje mtDNA, mutacje nDNA	Postępujące osłabienie mięśni okoruchowych z ptozą, osłabienie mięśni proksymalnych, dysfagia	HCM, zaburzenia przewodzenia
LHON	Mutacje mtDNA (11778G>A, 3460G>A i 14484T>C)	Ostra lub podostra utrata wzroku	LVNC, WPW, wydłużenie odstępu QT
MELAS	Mutacja punktowa 3243A>G w obrębie genu *MTTL1* (80%)	Encefalomiopatia mitochondrialna z kwasicą mleczanową i epizodami przypominającymi udar mózgu zazwyczaj przed 40. rż.	HCM (przerost koncentryczny, bez LVOTO), DCM, LVNC, WPW
MERRF	Mutacja punktowa 8344A>G w obrębie genu *MTTK* (80%)	Padaczka miokloniczna, miopatia, ataksja móżdżkowa	DCM, HCM, WPW, SVT
NARP	Mutacja punktowa 8993T>G w obrębie genu *MTATP6*	Neuropatia czuciowa, ataksja móżdżkowa, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, zaburzenia rozwoju umysłowego, otępienie, napady drgawkowe	HCM, kardiomiopatia połogowa, preekscytacja

mtDNA (*mitochondrial DNA*) — DNA mitochondrialne; nDNA (*nuclear DNA*) — DNA jądrowe; HCM (*hypertrophic cardiomyopathy*) — kardiomiopatia przerostowa; DCM (*dilated cardiomyopathy*) — kardiomiopatia rozstrzeniowa; LVNC (*left ventricular noncompaction cardiomyopathy*) — kardiomiopatia z niescalenia lewej komory; KSS (*Kearns-Sayre syndrome*) — zespół Kearnsa-Sayre'a; WPW (*Wolff-Parkinson-White syndrome*) — zespół Wolffa-Parkinsona-White'a; CPEO (*chronic progressive external ophthalmoplegia*) — zespół przewlekłej postępującej zewnętrznej oftalmoplegii; LHON (*Leber's hereditary optic neuropathy*) — dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera; MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) — encefalomiopatia mitochondrialna z kwasicą mleczanową i epizodami przypominającymi udar mózgu; LVOTO (*left ventricular outflow tract obstruction*) — zwężenie drogi odpływu lewej komory; MERRF (*myoclonic epilepsy with ragged-red fibers*) — padaczka miokloniczna z obecnością włókien szmatowatych; SVT (*supraventricular tachycardia*) — częstoskurcz nadkomorowy; NARP (*neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa*) — neuropatia obwodowa z ataksją i zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki

na ogół odzwierciedla poziom mutacji oraz zaawansowanie defektu biochemicznego [8]. Najbardziej podatne na nieprawidłową czynność mitochondriów są tkanki i narządy o wysokim zapotrzebowaniu energetycznym (tj. mózg, oko, serce, mięśnie szkieletowe) [1]. Częste objawy wspólne dla MD to postępująca oftalmoplegia zewnętrzna, ptoza, miopatia proksymalna, osłabienie, nietolerancja wysiłku fizycznego oraz bóle mięśni [4]. U wielu pacjentów występują liczne objawy układające się w sposób, który pozwala na wyróżnienie około 50 zespołów (tab. 1) [8, 10, 11], jednak większość stanowią chorzy z niespecyficznymi mitochondrialnymi zespołami zaburzeń wielonarządowych (ang. *nonspecific mitochondrial multiorgan disorder syndromes*), trudnymi do klasyfikacji i stanowiącymi istotne wyzwanie diagnostyczne dla klinicystów.

Zaburzenia kardiologiczne u chorych z miopatiami mitochondrialnymi

Mitochondria stanowią około 35% objętości komórki mięśnia sercowego, a zachodząca w nich fosforylacja oksydacyjna jest głównym źródłem energii w sercu i odpowiada za prawie całą produkcję trifosforanu adenozyny (ATP, *adenosine triphosphate*) (> 95%). Ze względu na tak istotną zależność serca od metabolizmu oksydacyjnego zajęcie serca w MD jest częste i może występować zarówno jako część choroby wieloukładowej, jak i główny objaw kliniczny. W metaanalizie obejmującej 825 chorych zaburzenia strukturalne w standardowej echokardiografii przezklatkowej (TTE, *transthoracic echocardiography*) stwierdzono u 29%, głównie u osób z encefalomiopatią mitochondrialną z kwasicą mleczanową i epizodami przypominającymi udar mózgu (MELAS, *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) oraz padaczką mioklonicznią z obecnością włókien szmatowatych (MERRF, *myoclonic epilepsy with ragged-red fibers*) oraz z mutacjami najczęściej z nimi związanymi (m.3243A>G oraz m.8344A>G) [12]. Wszystkie struktury serca mogą być dotknięte przez chorobę, ale najczęściej dochodzi do zajęcia miokardium [13]. Najczęstszą manifestacją zajęcia serca są kardiomiopatie [14], jednak nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z MD są zróżnicowane i obejmują także zaburzenia rytmu serca i przewodzenia, niewydolność serca, nadciśnienie płucne, poszerzenie aorty wstępującej oraz obecność płynu w worku osierdziowym [13].

Kardiomiopatie

Kardiomiopatia mitochondrialna charakteryzuje się nieprawidłową zarówno strukturą, jak i funkcją mięśnia sercowego, wtórnie do zaburzeń genetycznych mitochondrialnego łańcucha oddechowego, przy braku współistniejącej choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego lub wady zastawkowej [15]. Fenotyp i przebieg kardiomiopatii mogą być bardzo zróżnicowane.

Najczęstszy typ kardiomiopatii mitochondrialnej to postać z przerostem mięśnia lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*), ale opisano także kardiomiopatię rozstrzeniową (DCM, *dilated cardiomyopathy*), restrykcyjną, z niescalenia lewej komory (LVNC, *left ventricular noncompaction cardiomyopathy*), takotsubo oraz histiocytoidalną [13]. Częstość występowania kardiomiopatii mitochondrialnej nie jest znana, ale szacuje się, że występuje u 20–40% dzieci [14] oraz ponad 20% dorosłych z MD [6] i może dotyczyć co najmniej 1/10–15 tys. osób w populacji ogólnej [5].

Spektrum objawów klinicznych jest bardzo szerokie — od ich braku, aż po stany zagrażające życiu, takie jak HF, tachyarytmie komorowe oraz nagła śmierć sercowa. Zazwyczaj objawy pogłębiają się w warunkach kryzysu metabolicznego, spowodowanego przez stresory fizjologiczne (np. gorączka) lub przez operacje chirurgiczne i może to prowadzić do rozwoju ostrej HF [15]. Do wystąpienia kryzysu metabolicznego mogą przyczyniać się także leki, które zakłócają funkcjonowanie łańcucha oddechowego (leki potencjalnie szkodliwe zamieszczono w tab. 2) [15]. Objawom kardiomiopatii mitochondrialnej często towarzyszą symptomy pochodzące z wielu innych układów (ryc. 1), ale może być ona również pierwszym lub jedynym objawem MD [14].

Postać z przerostem mięśnia lewej komory (LV, *left ventricle*) może występować u nawet 20% pacjentów [6, 12, 17] i najczęściej jest obserwowana u osób z m.3243A>G, wśród których LVH może dotykać ponad połowy (> 50%) [12, 18]. Przerost LV ma w tych przypadkach charakter głównie koncentryczny [6, 18], a zwężenie drogi odpływu LV występuje rzadko [6, 17]. Upośledzenie funkcji skurczowej LV ma tendencję do progresji w czasie [6]. Postać z LVH może imitować kardiomiopatię przerostową (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*), która u 60% dorosłych pacjentów wynika z mutacji genów sercowych białek sarkomeru, jednak do 10% przypadków jest spowodowanych innymi schorzeniami genetycznymi, w tym MD [19]. Dziedziczenie w linii matczynej, ale także charakterystyczne objawy, takie jak głuchota czuciowo-nerwowa, w szczególności współwystępująca z cukrzycą, zaburzenia widzenia, opadanie powiek

Tabela 2. Leki potencjalnie szkodliwe w chorobach mitochondrialnych (MD, *mitochondrial diseases*) (opracowano na podstawie [15, 16])

Lek/grupa leków	Możliwe powikłania	Postępowanie
Statyny	Miopatia, rabdomioliza	Należy unikać simwastatyny, preferowane stosowanie atorwastatyny z zachowaniem ostrożności i monitorowaniem stężenia kinazy kreatynowej
Beta-adrenolityki	Mogą nasilać objawy MD	Nie ma wystarczających dowodów wskazujących na to, że należy ich unikać
Amiodaron	Uszkodzenie mięśni	Stosować z zachowaniem ostrożności i monitorowaniem objawów klinicznych oraz stężeń mleczanów i kinazy kreatynowej
Spironolakton	Uszkodzenie mięśni, kwasica mleczanowa	
Amiloryd	Uszkodzenie mięśni, kwasica mleczanowa	
Kortykosteroidy	Uszkodzenie mięśni	
Inhibitory prostaglandyn	Uszkodzenie mięśni, kwasica mleczanowa	
Metformina	Kwasica mleczanowa	Stosować z zachowaniem ostrożności i monitorowaniem stężenia mleczanów
Kwas walproinowy	Niewydolność wątroby, stan padaczkowy	Należy unikać
Propofol	Zespół propofolowy	Krótkotrwałe stosowanie wydaje się bezpieczne, należy unikać długotrwałego stosowania i dużych dawek
Antybiotyki		
Linezolid	Kwasica mleczanowa	Należy unikać, szczególnie u pacjentów z MELAS
Chloramfenikol	Ostre zapalenie wątroby, dyskrazja krwi	Niskie ryzyko powikłań, ale jeżeli to możliwe preferowane podanie alternatywnego leku
Aminoglikozydy	Utrata słuchu	Należy unikać

MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) — encefalomiopatia mitochondrialna z kwasicą mleczanową i epizodami przypominającymi udar mózgu

i osłabienie mięśni, powinny sugerować kardiologom prawdopodobną etiologię mitochondrialną.

Rzadszą postacią jest DCM. Najczęściej obserwuje się ją w efekcie progresji istniejącego wcześniej LVH z pogorszeniem czynności skurczowej serca, powiększeniem LV oraz zmniejszeniem grubości ściany LV, chociaż może być także pierwszą manifestacją zajęcia serca u pacjentów z MD [20]. W grupie z m.8344A>G częstość występowania DCM wynosi ponad 20% [21], jednak u pacjentów z innymi mutacjami jest znacznie niższa [6, 22] i wynosi niecałe 5% [22].

Kardiomiopatię z niescalenia lewej komory opisano w wielu MD, między innymi w MELAS, zespole Kearnsa-Sayre'a (KSS, *Kearns-Sayre syndrome*), zespole Leigha [23] czy dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera (LHON, *Leber's hereditary optic neuropathy*) [24], ale także u pacjentów z niespecyficznymi mitochondrialnymi zespołami zaburzeń wielonarządowych [25]. Kardiomiopatia z niescalenia lewej komory występuje u niewielkiej grupy dorosłych z MD (ok. 3%) [6], jednak ze względu na fakt, że MD to grupa zaburzeń genetycznych najczęściej związana z występowaniem LVNC [25], u osób z rozpoznaną LVNC należy wysunąć podejrzenie MD.

Bardzo rzadkim typem kardiomiopatii arytmogennej powiązanym z MD jest kardiomiopatia histiocytoidalna, zwana też dysplazją włókien Purkinjego, charakteryzująca się występowaniem nieprawidłowych kardiomiocytów i komórek Purkinjego przypominających histiocyty [12]. Dotyka ona zazwyczaj dzieci, częściej dziewczynek, chociaż została także opisana u dorosłych [26]. Objawia się zaburzeniami rytmu serca i nagłym zgonem sercowym [27] oraz może współistnieć z LVNC [26, 27].

Zaburzenia rytmu i przewodzenia

Nieprawidłowości w elektrokardiografii (ECG, *electrocardiography*) obserwuje się u nawet 70% pacjentów z MD [6], najczęściej z m.3243A>G oraz MELAS [10], częściej w populacji pediatrycznej [10]. Arytmie lub omdlenia, które wymagają wszczepienia urządzenia lub leczenia inwazyjnego, obserwowano u ponad 12% pacjentów [6].

Zaburzenia przewodzenia występują dość często w MD (~10%) [6, 18, 28], a częstość ich występowania wzrasta z wiekiem podobnie jak w populacji ogólnej [5]. Najbardziej narażeni na zaburzenia przewodzenia są pacjenci z KSS [15], u których są one najczęstszym objawem zajęcia serca — dotyczą ponad 60% chorych [29] i mogą szybko postępować do całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego (AV, *atrioventricular block*) [29, 30] lub związanego z bradykardią polimorficznego częstoskurczu komorowego [31].

Preekcytacja i zespół Wolffa-Parkinsona-White'a (WPW, *Wolff-Parkinson-White syndrome*) występują u 15–20% pacjentów [6, 21, 28] i najczęściej są związane z m.8344A>G i m.3243A>G (odpowiedzialnych, odpowiednio, za większość przypadków pacjentów z MERRF i MELAS) [6, 21, 28], ale opisano je również u pacjentów z zespołem przewlekłej postępującej zewnętrznej oftalmoplegii (CPEO, *chronic progressive external ophthalmoplegia*), neuropatią obwodową z ataksją i zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki (NARP, *neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa*) — [6], LHON [24] oraz KSS [29], a także z niespecyficznymi mitochondrialnymi zespołami zaburzeń wielonarządowych [6]. W przypadkach z LHON zespół WPW może współistnieć z LVNC [24].

Najczęstszą nadkomorową arytmią w MD jest migotanie przedsionków, natomiast trzepotanie przedsionków jest opisywane rzadko [13].

Częstoskurcze komorowe u pacjentów z MD występują przede wszystkim w populacji pediatrycznej oraz u pacjentów z kardiomiopatiami [5]. *Torsade de pointes* często opisuje się w KSS, może się wiązać z wydłużeniem odstępu QT oraz omdleniami i postępować do bloku AV i zatrzymania krążenia [13].

Biomarkery sercowe

U pacjentów z MD obserwuje się podwyższone wartości troponin sercowych. W grupie 42 chorych będących pod opieką ośrodka autorów niniejszej pracy u 43% wartości troponiny T oznaczanej metodą wysokoczułą (hsTnT, *high-sensitive troponin T*) są umiarkowanie podwyższone, stabilne, nawet do 0,045 ng/ml. Konieczne są dalsze badania służące wyjaśnieniu, czy podwyższone stężenia troponiny w MD są markerem uszkodzenia serca czy, podobnie jak u innych pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi [32], mogą być wynikiem uszkodzenia mięśni.

Rokowanie i naturalny przebieg choroby

Zajęcie serca u pacjentów z MD jest częste, ma postępujący charakter [6] i wiąże się z gorszym rokowaniem i zwiększoną śmiertelnością z powodu HF [17, 21]. Głównym czynnikiem wpływającym na przebieg naturalny choroby i ciężkość fenotypu ma wiek, w którym u pacjenta dokonano rozpoznania [11, 21]. W grupie 113 pediatrycznych pacjentów z MD przeżywalność do 16. roku życia u dzieci z kardiomiopatią i bez niej wynosiła odpowiednio 18% i 95% [33]. Wydaje się, że kardiomiopatia u dorosłych przebiega łagodniej i lepiej rokuje [6, 22]. W 7-letniej obserwacji 260 pacjentów u 10% z nich wystąpił punkt końcowy (nagły zgon, zgon z powodu HF, zresuscytowane zatrzymanie krążenia, blok AV III°, dysfunkcja węzła zatokowego, transplantacja serca lub hospitalizacja z powodu HF). Niezależnymi predyktorami punktu końcowego były blok przewodzenia śródkomorowego, cukrzyca, przedwczesne pobudzenia komorowe i przerost mięśnia lewej komory,

a częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiac event*) u pacjentów nieobciążonych żadnym czynnikiem ryzyka oraz u obarczonych jednym, dwoma lub większą liczbą czynników ryzyka, wynosiła — odpowiednio — 1%, 7%, 15% i aż 42% [17]. Przerost mięśnia lewej komory był jedyną zmienną związaną z wystąpieniem zdarzenia w analizie wieloczynnikowej u pacjentów z m.3243A>G, a w trakcie obserwacji trwającej 3 –9 lat (mediana 5 lat) 25% pacjentów zmarło, w tym 7% z powodu HF, a u 17% stwierdzono zagrażające życiu zdarzenia sercowo-naczyniowe (hospitalizacje z powodu ciężkiej HF i zresuscytowane zatrzymanie krążenia) [28].

Diagnostyka

Zgodnie z wytycznymi [34] badania przesiewowe w kierunku kardiomiopatii oraz zaburzeń rytmu serca powinny być częścią standardowego postępowania u pacjentów z MD, w szczególności u pacjentów z MELAS i MERRF [10], którzy powinny być monitorowani w kierunku przerostu LV oraz DCM [13] ze względu na ich częstsze występowanie oraz wyższe ryzyko nagłej śmierci sercowej [28]. Zaleca się coroczne kontrole obejmujące ocenę za pomocą ECG oraz TTE, nawet w przedobjawowej fazie choroby, gdy standardowe ECG jest prawidłowe [3, 34, 35], mając na uwadze fakt, że zajęcie serca może pozostać bezobjawowe nawet do osiągnięcia zaawansowanego etapu [36], często z powodu ograniczonej mobilności pacjentów.

Analiza odkształcenia mięśnia sercowego metodą śledzenia markerów akustycznych w TTE wydaje się obiecującą metodą pomocną w diagnozowaniu subklinicznego uszkodzenia serca u pacjentów z MD [36] — wykazano obniżoną wartość globalnego odkształcenia podłużnego oraz odkształcenia podłużnego w projekcji dwujamowej w porównaniu z grupą kontrolną, mimo że funkcja skurczowa mierzona w trakcie konwencjonalnego TTE pozostawała w granicach normy [37]. Monitorowanie metodą Holtera zaleca się u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem preekscytacji i/lub zaburzeń przewodzenia (także tych bezobjawowych), znacznie upośledzoną funkcją skurczową LV oraz częstymi napadowymi objawami sugerującymi zajęcie serca [34, 35]. Rezonans magnetyczny serca (CMR, *cardiovascular magnetic resonance*) może być przydatny u pacjentów z suboptymalnymi warunkami obrazowania w TTE lub u tych, u których potrzebna jest bardziej dokładna ocena przez podjęciem decyzji terapeutycznych [35, 36]. W ocenie za pomocą CMR zajęcie serca dotyczy ponad 50% pacjentów z MD [37, 38], a najczęstszym znaleziskiem jest późne wzmocnienie pokontrastowe (LGE, *late-gadolinium enhancement*) o etiologii niedokrwiennej. U pacjentów z CPEO/KSS obszary LGE mają lokalizację śródmięśniową w segmentach podstawnych ściany dolno-bocznej LV [38, 39], a u pacjentów z MELAS obserwuje się koncentryczny LVH z rozsianymi, śródmięśniowymi obszarami LGE [38]. Łączna ocena chorych z mitochondriopatiami za pomocą ECG, TTE, CMR oraz analizy odkształceń wykazała częstość występowania zajęcia serca u aż 80% pacjentów [37].

Postępowanie

Wszyscy pacjenci z MD i zajęciem serca, także niewykazujący objawów, powinni być skierowani do kardiologa z doświadczeniem i znajomością postępowania w tej grupie [34, 35]. U pacjentów z HF w przebiegu kardiomiopatii mitochondrialnej zasadne wydaje się stosowanie aktualnych wytycznych leczenia HF, jako że obserwowano znaczną poprawę funkcji LV po zastosowaniu standardowej terapii [20]. U wykazujących objawy pacjentów z kardiomiopatią z LVH rozważne wydaje się stosowanie zaleceń leczenia HCM [19], ale niektórzy autorzy, mając na uwadze postępujący charakter tej postaci kardiomiopatii, zalecają rozpoczęcie leczenia beta-adrenolitykiem lub antagonistą wapnia oraz inhibitorem konwertazy angiotensyny lub antagonistą receptora dla angiotensyny u wszystkich pacjentów, także tych bez objawów [5, 35].

Zważywszy na ryzyko szybkiej progresji zaburzeń przewodzenia u pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi, w tym z MD, a w szczególności z KSS, ważne jest wczesne rozpoznanie dowolnego stopnia bloku AV (w tym bloku I°) i rozważenie wszczepienia układu do stałej stymulacji serca [3, 34, 35]. U pacjentów z blokiem AV III° lub zaawansowanym blokiem II° zaleca się wszczepienie układu do stałej stymulacji niezależnie od umiejscowienia anatomicznego bloku [3]. U pacjentów z preekscytacją zaleca się badanie elektrofizjologiczne oraz rozważenie ablacji cewnikowej drogi dodatkowej [35]. Zaleca się, aby chorych z MD, u których występują komorowe zaburzenia rytmu, leczyć tak samo jak pacjentów bez chorób nerwowo-mięśniowych [3].

Leczenie

Dotychczas nie jest dostępna terapia MD i pozostaje tylko leczenie objawowe. Duże nadzieje są wiązane z nową substancją elamipretydem — tetrapeptydem wiążącym kardiolipinę w wewnętrznej błonie mitochondrium, który w badaniu obejmującym 36 pacjentów po 5 dniach dożylnego stosowania wydłużał dystans chodu średnio o 64,5 m [40]. Obecnie trwa III faza badania MMPOWER-3 (*A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Daily Subcutaneous Injections of Elamipretide in Subjects with Primary Mitochondrial Myopathy Followed by an Open-Label Treatment Extension-GB*), w którym są oceniane jego skuteczność i bezpieczeństwo.

Podsumowanie

Zajęcie serca u pacjentów z MD jest częste, ma postępujący charakter i wiąże się z gorszym rokowaniem i zwiększoną śmiertelnością. Może także pozostawać bezobjawowe aż do osiągnięcia zaawansowanego stadium z powodu ograniczonej mobilności pacjentów. Badania przesiewowe w kierunku kardiomiopatii oraz zaburzeń rytmu serca powinny być częścią standardowego postępowania u pacjentów z MD. Potrzebne są dalsze badania pozwalające na wykrywanie przedklinicznego zajęcia serca, wczesne rozpoznanie i zastosowanie leczenia w odpowiednim momencie skutkującego poprawą rokowania w tej grupie pacjentów.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Mitochondrial diseases (MD) are a heterogeneous group of rare genetically determined disorders, characterized by mitochondrial respiratory chain defect and subsequent energy metabolism imbalance. Due to almost exclusive aerobic metabolism of the heart, cardiac involvement in MD is common and can be accompanied by other manifestations of the multi-organ involvement, but may be also the first or the sole clinical manifestation of MD. All tissues of the heart may be affected but the most frequently affected tissue is the myocardium. The most frequent cardiac manifestation found in MD are cardiomyopathies, but cardiac abnormalities may be varied and include arrhythmias, heart failure, pulmonary hypertension, aortic root dilation, and pericardial effusion. Given the progressive nature of cardiac involvement in MD, its association with poor prognosis and increased mortality, and the fact that it can remain asymptomatic until an advanced stage is reached, often due to limited patient mobility, cardiac screening should be a part of standard management of MD patients. All patients with cardiac involvement should be reviewed by a cardiologist with an expertise in the management of such patients.

Key words: mitochondrial disease, mitochondrial cardiomyopathy, cardiac involvement, conduction system disease

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 122–129

Piśmiennictwo

1. Pfeffer G, Chinnery PF. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. Ann Med. 2013; 45(1): 4–16, doi: 10.3109/07853890.2011.605389, indexed in Pubmed: 21867371.
2. Majamaa-Voltti K, Turkka J, Kortelainen ML, et al. Causes of death in pedigrees with the 3243A>G mutation in mitochondrial DNA. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79(2): 209–211, doi: 10.1136/jnnp.2007.122648, indexed in Pubmed: 18202211.
3. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015; 36(41): 2793–2867, doi: 10.1093/eurheartj/ehv316, indexed in Pubmed: 26320108.
4. Ahmed ST, Craven L, Russell OM, et al. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. Neurotherapeutics. 2018; 15(4): 943–953, doi: 10.1007/s13311-018-00674-4, indexed in Pubmed: 30406383.
5. Bates MGD, Bourke JP, Giordano C, et al. Cardiac involvement in mitochondrial DNA disease: clinical spectrum, diagnosis, and management. Eur Heart J. 2012; 33(24): 3023–3033, doi: 10.1093/eurheartj/ehs275, indexed in Pubmed: 22936362.
6. Limongelli G, Tome-Esteban M, Dejthevaporn C, et al. Prevalence and natural history of heart disease in adults with primary mitochondrial respiratory chain disease. Eur J Heart Fail. 2010; 12(2): 114–121, doi: 10.1093/eurjhf/hfp186, indexed in Pubmed: 20083621.
7. Elliott HR, Samuels DC, Eden JA, et al. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. Am J Hum Genet. 2008; 83(2): 254–260, doi: 10.1016/j.ajhg.2008.07.004, indexed in Pubmed: 18674747.
8. Tuppen HAL, Blakely E, Turnbull D, et al. Mitochondrial DNA mutations and human disease. Biochim Biophys Acta. 2010; 1797(2): 113–128, doi: 10.1016/j.bbabio.2009.09.005, indexed in Pubmed: 19761752.
9. Gorman GS, Schaefer AM, Ng Yi, et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. Ann Neurol. 2015; 77(5): 753–759, doi: 10.1002/ana.24362, indexed in Pubmed: 25652200.
10. Berardo A, Musumeci O, Toscano A. Cardiological manifestations of mitochondrial respiratory chain disorders. Acta Myol. 2011; 30(1): 9–15, indexed in Pubmed: 21842587.
11. Duran J, Martinez A, Adler E. Cardiovascular manifestations of mitochondrial disease. Biology (Basel). 2019; 8(2), doi: 10.3390/biology8020034, indexed in Pubmed: 31083569.
12. Quadir A, Pontifex CS, Lee Robertson H, et al. Systematic review and meta-analysis of cardiac involvement in mitochondrial myopathy. Neurol Genet. 2019; 5(4): e339, doi: 10.1212/NXG.0000000000000339, indexed in Pubmed: 31403078.
13. Finsterer J, Kothari S. Cardiac manifestations of primary mitochondrial disorders. Int J Cardiol. 2014; 177(3): 754–763, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.014, indexed in Pubmed: 25465824.

14. El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial cardiomyopathies. Front Cardiovasc Med. 2016; 3: 25, doi: 10.3389/fcvm.2016.00025, indexed in Pubmed: 27504452.
15. Meyers TA, Townsend D, Meyers DE, et al. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. Tex Heart Inst J. 2013; 40(4): 385–394, indexed in Pubmed: 24082366.
16. Orsucci D, Ienco EC, Siciliano G, et al. Mitochondrial disorders and drugs: what every physician should know. Drugs Context. 2019; 8: 212588, doi: 10.7573/dic.212588, indexed in Pubmed: 31391854.
17. Wahbi K, Bougouin W, Béhin A, et al. Long-term cardiac prognosis and risk stratification in 260 adults presenting with mitochondrial diseases. Eur Heart J. 2015; 36(42): 2886–2893, doi: 10.1093/eurheartj/ehv307, indexed in Pubmed: 26224072.
18. Majamaa-Voltti K, Peuhkurinen K, Kortelainen ML, et al. Cardiac abnormalities in patients with mitochondrial DNA mutation 3243A>G. BMC Cardiovasc Disord. 2002; 2: 12, doi: 10.1186/1471-2261-2-12, indexed in Pubmed: 12150714.
19. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. Authors/Task Force members. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014; 35(39): 2733–2779, doi: 10.1093/eurheartj/ehu284, indexed in Pubmed: 25173338.
20. Stalder N, Yarol N, Tozzi P, et al. Mitochondrial A3243G mutation with manifestation of acute dilated cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2012; 5(1): e1–e3, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963900, indexed in Pubmed: 22253408.
21. Wahbi K, Larue S, Jardel C, et al. Cardiac involvement is frequent in patients with the m.8344A>G mutation of mitochondrial DNA. Neurology. 2010; 74(8): 674–677, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d0ccf4, indexed in Pubmed: 20177121.
22. Brambilla A, Favilli S, Olivotto I, et al. Clinical profile and outcome of cardiac involvement in MELAS syndrome. Int J Cardiol. 2019; 276: 14–19, doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.051, indexed in Pubmed: 30482630.
23. Towbin JA, Jefferies JL, Towbin JA, et al. Cardiomyopathies due to left ventricular noncompaction, mitochondrial and storage diseases, and inborn errors of metabolism. Circ Res. 2017; 121(7): 838–854, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310987, indexed in Pubmed: 28912186.
24. Finsterer J, Stöllberger C, Kopsa W, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome and isolated left ventricular abnormal trabeculation as a manifestation of Leber's hereditary optic neuropathy. Can J Cardiol. 2001; 17(4): 464–466, indexed in Pubmed: 11329546.
25. Finsterer J. Cardiogenetics, neurogenetics, and pathogenetics of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. Pediatr Cardiol. 2009; 30(5): 659–681, doi: 10.1007/s00246-008-9359-0, indexed in Pubmed: 19184181.
26. Val-Bernal JF, Mayorga M, Ortega C, et al. Histiocytoid cardiomyopathy and ventricular noncompaction presenting as sudden death in an adult male. Pathol Res Pract. 2017; 213(11): 1424–1430, doi: 10.1016/j.prp.2017.09.002, indexed in Pubmed: 28939283.
27. Rea G, Homfray T, Till J, et al. Histiocytoid cardiomyopathy and microphthalmia with linear skin defects syndrome: phenotypes linked by truncating variants in *NDUFB11*. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2017; 3(1): a001271, doi: 10.1101/mcs.a001271, indexed in Pubmed: 28050600.
28. Malfatti E, Laforêt P, Jardel C, et al. High risk of severe cardiac adverse events in patients with mitochondrial m.3243A>G mutation. Neurology. 2013; 80(1): 100–105, doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b1a2f, indexed in Pubmed: 23243073.
29. Khambatta S, Nguyen DL, Beckman TJ, et al. Kearns-Sayre syndrome: a case series of 35 adults and children. Int J Gen Med. 2014; 7: 325–332, doi: 10.2147/IJGM.S65560, indexed in Pubmed: 25061332.
30. Trivedi M, Goldstein A, Arora G. Prophylactic pacemaker placement at first signs of conduction disease in Kearns-Sayre syndrome. Cardiol Young. 2018; 28(12): 1487–1488, doi: 10.1017/S1047951118001609, indexed in Pubmed: 30326976.
31. Kabunga P, Lau AK, Phan K, et al. Systematic review of cardiac electrical disease in Kearns-Sayre syndrome and mitochondrial cytopathy. Int J Cardiol. 2015; 181: 303–310, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.038, indexed in Pubmed: 25540845.
32. Rittoo D, Jones A, Lecky B, et al. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: implications for the diagnosis of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(22): 2411–2420, doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.027, indexed in Pubmed: 24747102.
33. Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. Pediatrics. 2004; 114(4): 925–931, doi: 10.1542/peds.2004-0718, indexed in Pubmed: 15466086.
34. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, et al. American Heart Association Pediatric Heart Failure Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: a Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017; 136(13): e200–e231, doi: 10.1161/CIR.0000000000000526, indexed in Pubmed: 28838934.
35. Newcastle Mitochondrial Disease Guidelines. Cardiac involvement in adult mitochondrial disease: screening and initial management [Internet]. 2010 [updated 2016, cited 2019 Oct 6]. from: http://www.newcastle-mitochondria.com/wp-content/uploads/2016/03/Updated-Cardiology-Guidelines-6.7.16.pdf (January 3, 2020).
36. van der Bijl P, Delgado V, Bootsma M, et al. Risk stratification of genetic, dilated cardiomyopathies associated with neuromuscular disorders: role of cardiac imaging. Circulation. 2018; 137(23): 2514–2527, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031110, indexed in Pubmed: 29866775.
37. Giannoni A, Aimo A, Mancuso M, et al. Autonomic, functional, skeletal muscle, and cardiac abnormalities are associated with increased ergoreflex sensitivity in mitochondrial disease. Eur J Heart Fail. 2017; 19(12): 1701–1709, doi: 10.1002/ejhf.782, indexed in Pubmed: 28233467.
38. Florian A, Ludwig A, Stubbe-Dräger B, et al. Characteristic cardiac phenotypes are detected by cardiovascular magnetic resonance in patients with different clinical phenotypes and genotypes of mitochondrial myopathy. J Cardiovasc Magn Reson. 2015; 17: 40, doi: 10.1186/s12968-015-0145-x, indexed in Pubmed: 26001801.
39. Yilmaz A, Gdynia HJ, Ponfick M, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) reveals characteristic pattern of myocardial damage in patients with mitochondrial myopathy. Clin Res Cardiol. 2012; 101(4): 255–261, doi: 10.1007/s00392-011-0387-z, indexed in Pubmed: 22143423.
40. Karaa A, Haas R, Goldstein A, et al. Randomized dose-escalation trial of elamipretide in adults with primary mitochondrial myopathy. Neurology. 2018; 90(14): e1212–e1221, doi: 10.1212/WNL.0000000000005255, indexed in Pubmed: 29500292.

REVIEW ARTICLE

Folia Cardiologica 2020
vol. 15, no. 2, pages 130–136
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2353–7752

Mitochondrial diseases: what the cardiologist should know?

Olga Zdończyk[1], Biruta Kierdaszuk[2], Katarzyna Kurnicka[1], Piotr Pruszczyk[1]

[1]Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, Poland
[2]Chair and Department of Neurology, Medical University of Warsaw, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Zdończyk O, et al. Choroby mitochondrialne – co powinien wiedzieć kardiolog? Folia Cardiol. 2020; 15(2): 122–129. DOI: 10.5603/FC.2020.0020. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

Mitochondrial diseases (MD) are a heterogeneous group of rare genetically determined disorders, characterized by mitochondrial respiratory chain defect and subsequent energy metabolism imbalance. Due to almost exclusive aerobic metabolism of the heart, cardiac involvement in MD is common and can be accompanied by other manifestations of the multi-organ involvement, but may be also the first or the sole clinical manifestation of MD. All tissues of the heart may be affected but the most frequently affected tissue is the myocardium. The most frequent cardiac manifestation found in MD are cardiomyopathies, but cardiac abnormalities may be varied and include arrhythmias, heart failure, pulmonary hypertension, aortic root dilation, and pericardial effusion. Given the progressive nature of cardiac involvement in MD, its association with poor prognosis and increased mortality, and the fact that it can remain asymptomatic until an advanced stage is reached, often due to limited patient mobility, cardiac screening should be a part of standard management of MD patients. All patients with cardiac involvement should be reviewed by a cardiologist with an expertise in the management of such patients.

Key words: mitochondrial disease, mitochondrial cardiomyopathy, cardiac involvement, conduction system disease

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 130–136

Introduction

Mitochondrial diseases (MD) are a heterogeneous group of rare genetic disorders, characterized by a mitochondrial respiratory chain defect and subsequent cell energy metabolism imbalance. Although their symptoms may involve nearly all organs, the most prone tissues are those characterized by a high energy requirement, such as the nervous and muscle tissue, and the myocardium [1]. No epidemiological studies are available to estimate the number of patients with MD in Poland, and similar data are hardly available elsewhere in the world. Cardiac complications including heart failure (HF), arrhythmias, conduction disturbances, and sudden cardiac death, remain a major cause of mortality in this patient group [1, 2]. According to the neurological and cardiac society guidelines, patients with neuromuscular disease, including MD, should receive both neurological and cardiac care [3]. Cardiologists will be increasingly involved in the multidisciplinary care of these patients and thus should be familiar with the pathophysiology of these diseases, their clinical characteristics, and the spectrum of cardiovascular symptoms and signs.

Etiopathogenesis

The mitochondrial respiratory chain is controlled by both mitochondrial DNA (mtDNA) and nuclear DNA (nDNA), and thus MD may results from defects of both mtDNA and nDNA [1, 4]. mtDNA defects are the cause of most cases (about 70%) of MD in adults [5, 6]. Due to this dual genomic control, MD may show a maternal, autosomal recessive, autosomal dominant, or X-linked inheritance pattern [4]. mtDNA mutations may also occur *de novo* [4]. Their incidence is more than 1/200 live births which makes them one of the most common pathogenic alleles in the general population [7]. Of note, the presence of a mutation does

Address for correspondence: Olga Zdończyk MD, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Lindleya 4, 02–005 Warszawa, Poland, phone +48 22 502 11 44, e-mail: olga.zdonczyk@gmail.com

not necessarily lead to a disease, as most mtDNA are heteroplasmatic, with a variable amount of the mutated mtDNA in different cells, and the mitochondrial respiratory chain defect usually requires a threshold of 60–90% of mutated mtDNA in relation to the wild-type mtDNA [8]. It has been estimated that the prevalence of MD in adults due to both mtDNA and nDNA mutations is about 1/4300, and thus they are among the most common heritable neuromuscular diseases [9].

Clinical presentation

Due to the presence of mitochondria in all nucleated cells, the disease may affect various tissues and manifest with a wide spectrum of clinical presentations, from oligosymptomatic forms involving one organ (*e.g.*, deafness or diabetes) to complex, polisymptomatic multisystem disorders (Figure 1). Symptoms may develop at any age, and the age at presentation usually correlates with the level of mutation and the severity of biochemical defect [8]. Tissues and organs with a high energy demand (*i.e.*, brain, eye, heart, and skeletal muscle) are most susceptible to abnormal mitochondrial function [1]. Frequent symptoms common for MD include progressive external ophthalmoplegia, ptosis, proximal myopathy, weakness, exercise intolerance, and myalgia [4]. In many patients, multiple symptoms are present, often forming specific constellations of concomitant symptoms that define about 50 syndromes (Table 1) [8, 10, 11], but most patients present with nonspecific mitochondrial multiorgan disorder syndromes which are difficult to categorize and pose a diagnostic challenge for clinicians.

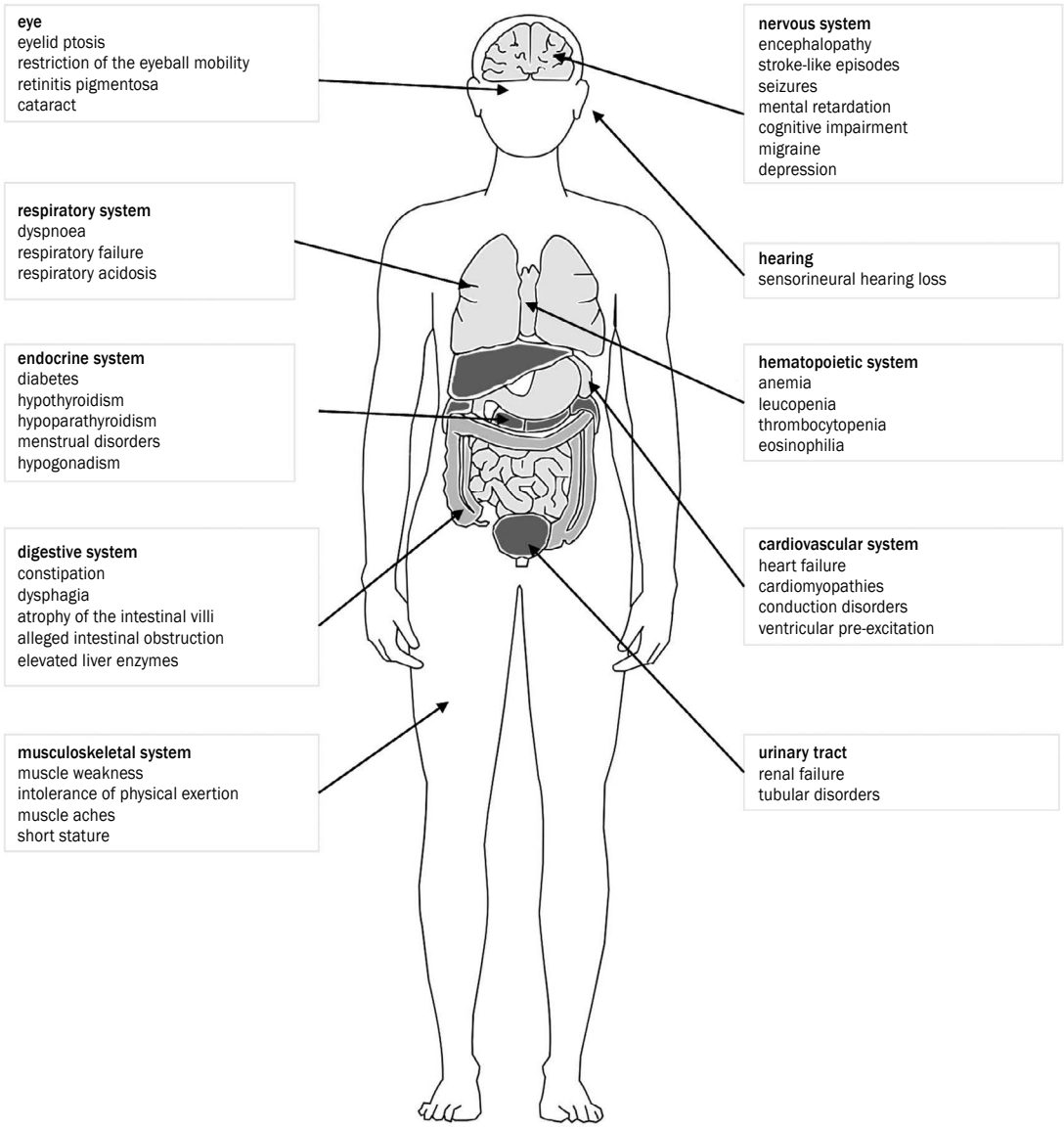


Figure 1. Clinical manifestations of mitochondrial diseases

Table 1. Selected mitochondrial diseases (based on [8, 10, 11])

Syndrome	Mutation	Clinical features	Cardiac manifestations
Infant- or childhood-onset disease			
Leigh syndrome	mtDNA and nDNA mutations	Subacute necrotizing encephalomyelopathy, delayed psychomotor development	HCM, DCM, LVNC, conduction disturbances, pericardial effusion
KSS	mtDNA deletions	External ophthalmoplegia, retinitis pigmentosa	Rapidly progressing conduction disturbances, WPW, DCM, LVNC
Adolescent- or adult-onset disease			
CPEO	mtDNA point mutations and deletions, nDNA mutations	Progressive weakness of oculomotor muscles with ptosis, proximal muscle weakness, dysphagia	HCM, conduction disturbances
LHON	mtDNA mutations (11778G>A, 3460G>A, and 14484T>C)	Acute or subacute vision loss	LVNC, WPW, QT interval prolongation
MELAS	3243A>G mutation in the *MTTL1* gene (80%)	Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, usually < 40 years of age	HCM (concentric hypertrophy, without LVOTO), DCM, LVNC, WPW
MERRF	8344A>G mutation in the *MTTK* gene (80%)	Myoclonic seizures, myopathy, cerebellar ataxia	DCM, HCM, WPW, SVT
NARP	8993T>G mutation in the *MTATP6* gene	Sensory neuropathy, cerebellar ataxia, retinitis pigmentosa, mental retardation, dementia, seizures	HCM, peripartum cardiomyopathy, preexcitation

mtDNA — mitochondrial DNA; nDNA — nuclear DNA; HCM — hypertrophic cardiomyopathy; DCM — dilated cardiomyopathy; LVNC — left ventricular noncompaction cardiomyopathy; KSS — Kearns-Sayre syndrome; WPW — Wolff-Parkinson-White syndrome; CPEO — chronic progressive external ophthalmoplegia; LHON — Leber's hereditary optic neuropathy; MELAS — mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes; LVOTO — left ventricular outflow tract obstruction; MERRF — myoclonic epilepsy with ragged-red fibres; SVT — supraventricular tachycardia; NARP — neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa

Cardiac involvement in mitochondrial myopathies

Mitochondria amount for about 35% of the myocardial cell volume, and mitochondrial oxidative phosphorylation is the main source of energy in the heart, responsible for nearly all (> 95%) adenosine triphosphate (ATP) synthesis. Due to this almost exclusively aerobic metabolism of the heart, cardiac involvement in MD is common and can be accompanied by other manifestations of the multiorgan involvement, but may also be the major clinical manifestation of MD. In a metaanalysis of 825 patients, structural abnormalities were identified by standard transthoracic echocardiography (TTE) in 29% of patients, mostly with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) or myoclonic epilepsy with ragged-red fibres (MERRF) and with mutations most commonly associated with these defects (m.3243A>G and m.8344A>G) [12]. All cardiac structures may be affected but the most common involvement is that of the myocardium [13]. The most frequent cardiac manifestation are cardiomyopathies [14] but cardiovascular abnormalities in patients with MD may be varied and also include arrhythmias and conduction disturbances, HF, pulmonary hypertension, aortic root dilation, and pericardial effusion [13].

Cardiomyopathies

Mitochondrial cardiomyopathy is characterized by abnormal myocardial structure and function due to genetically determined abnormalities in the mitochondrial respiratory chain without concomitant coronary artery disease, hypertension or valvular heart disease [15]. The phenotype and course of cardiomyopathy may vary.

The most common type of mitochondrial cardiomyopathy manifests with left ventricular hypertrophy (LVH) but dilated cardiomyopathy (DCM), restrictive cardiomyopathy, left ventricular noncompaction cardiomyopathy (LVNC), takotsubo cardiomyopathy and histiocytoid cardiomyopathy were also reported [13]. The exact prevalence of mitochondrial cardiomyopathy is unknown but it has been estimated to occur in 20–40% of children [14] and more than 20% adults with MD [6], and the prevalence in the general population may be at least 1/10,000–15,000 [5].

The spectrum of clinical manifestations is very wide, from absent symptoms to life-threatening conditions such as HF, ventricular tachyarrhythmia, and sudden cardiac death. Symptoms usually become worse during metabolic stress caused by physiological stressors (*e.g.*, fever) or surgery, which may lead to acute HF [15]. Drugs that impair mitochondrial respiratory chain function (Table 2) may

Table 2. Drugs with potentially adverse effects in mitochondrial diseases (based on [15, 16])

Drug(s)	Potential adverse effects	Management
Statins	Myopathy, rhabdomyolysis	Avoid simvastatin, atorvastatin preferred, use with caution and monitor creatine kinase level
Beta-blockers	May worsen symptoms of MD	No clear evidence that beta-blockers should be avoided
Amiodarone	Muscle damage	Use with caution and monitor symptoms and lactate and creatine kinase levels
Spironolactone	Muscle damage, lactic acidosis	
Amiloride	Muscle damage, lactic acidosis	
Corticosteroids	Muscle damage	
Prostaglandin inhibitors	Muscle damage, lactic acidosis	
Metformin	Lactic acidosis	Use with caution and monitor lactate level
Valproate	Liver failure, status epilepticus	Avoid
Propofol	Propofol infusion syndrome	Short-term use seems safe, avoid long-term use and large doses
Antibiotics		
Linezolid	Lactic acidosis	Avoid, particularly in patients with MELAS
Chloramphenicol	Acute hepatitis, blood dyscrasias	Low risk of adverse effects but use of alternative drugs preferred if possible
Aminoglycosides	Hearing loss	Avoid

MELAS — mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes

also contribute to metabolic stress [15]. Manifestations of mitochondrial cardiomyopathy are frequently accompanied by symptoms from many other organ systems (Figure 1) but mitochondrial cardiomyopathy may also be the initial or sole manifestation of MD [14].

The form presenting with LVH may occur in as many as 20% of patients [6, 12, 17] and is usually seen in subjects with the m.3243A>G mutation, of whom more than half may be affected with LVH [12, 18]. In these cases, LVH is usually concentric [6, 18], and left ventricular (LV) outflow obstruction is rare [6, 17]. LV systolic dysfunction tends to progress with time [6]. The LVH form may imitate hypertrophic cardiomyopathy (HCM) which is caused by cardiac sarcomere protein gene mutations in 60% of adult patients but up to 10% of cases are due to other genetic disorders including MD [19]. A maternal inheritance pattern and some characteristic symptoms and signs, such as sensorineural deafness, particularly with concomitant diabetes, vision disturbances, ptosis, and muscle weakness, should suggest a likely underlying mitochondrial defect.

Another more rare form is DCM. It is usually observed due to progression of preexisting LVH with development of systolic dysfunction, LV dilation, and LV wall thinning, but it may also be the initial cardiac manifestation in patients with MD [20]. In patients with the m.8344A>G mutation, the rate of DCM is more than 20% [21] but it is much lower, less than 5%, in patients with other mutations [6, 22].

Left ventricular noncompaction cardiomyopathy has been reported in many MD, including MELAS, Kearns-Sayre syndrome (KSS), Leigh syndrome [23], and Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) [24], but also in patients with nonspecific mitochondrial multiorgan disorder syndromes [25]. LVNC is present in a small subset of adult patients with MD (about 3%) [6] but due to the fact that MD are the most common genetic disorders associated with LVNC [25], MD should be suspected in every patient with the diagnosis of LVNC.

A very rare form of arrhythmogenic cardiomyopathy associated with MD is histiocytoid cardiomyopathy or Purkinje fibre dysplasia, characterized by the presence of abnormal cardiomyocytes and histiocyte-like Purkinje cells [12]. It usually affects children, more commonly girls, but it was also reported in adults [26]. It may manifest with arrhythmia and sudden cardiac death [27] and it may coexist with LVNC [26, 27].

Arrhythmias and conduction disturbances

An abnormal electrocardiogram (ECG) is seen in as many as 70% of patients with MD [6], most commonly in those with the m.3243A>G mutation and MELAS [10], more frequent in the paediatric population [10]. Arrhythmia or syncope necessitating implantation of a cardiac device or invasive treatment was observed in more than 12% of patients [6].

Conduction disturbances are quite common in MD (about 10%) [6, 18, 28] and their prevalence increases with age, similarly to the general population [5]. The highest risk group are patients with KSS [15] in whom conduction

disturbances are the most common manifestation of cardiac involvement, present in more than 60% of patients [29], and they may rapidly progress to complete atrioventricular (AV) block [29, 30] or bradycardia-related polymorphic ventricular tachycardia [31].

Preexcitation and Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW) are present in 15–20% of patients [6, 21, 28] and are most commonly associated with the m.8344A>G and m.3243A>G mutations (responsible for most cases of MERRF and MELAS, respectively) [6, 21, 28] but were also reported in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO), neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa (NARP) [6], LHON [24] and KSS [29], and in patients with nonspecific mitochondrial multiorgan disorder syndromes [6]. In patients with LHON, WPW may coexist with LVNC [24].

The most common supraventricular arrhythmia in MD is atrial fibrillation, while atrial flutter has been rarely reported [13].

Ventricular tachyarrhythmias in patients with MD occur mostly in the paediatric population and in patients with cardiomyopathies [5]. *Torsade de pointes* has been frequently reported in KSS. It may be associated with QT interval prolongation and syncope, with progression to AV block and cardiac arrest [13].

Cardiac biomarkers

Elevated cardiac troponin levels have been reported in patients with MD. In 43% of 42 patients in our centre, high-sensitive troponin T (hsTnT) was moderately elevated and stable, up to 0.045 ng/mL. Further studies are needed to determine whether elevated troponin levels seen in patients with MD are a marker of cardiac damage or, similarly to other patients with neuromuscular disease [32], they may result from muscle damage.

Natural history and prognosis

Cardiac involvement in patients with MD is common, progressive [6] and is associated with worse outcomes and increased mortality due to HF [17, 21]. The major factor affecting the natural history and severity of the phenotype is age at diagnosis [11, 21]. Among 113 paediatric patients with MD, survival until 16 years of age in patients with or without cardiomyopathy was 18% and 95%, respectively [33]. It seems that cardiomyopathy in adults has a milder course and is associated with better prognosis [6, 22]. During a 7-year follow-up of 260 patients, a study endpoint (sudden death, death due to HF, resuscitated cardiac arrest, third degree AV block, sinus node dysfunction, cardiac transplantation, or hospitalization due to HF) occurred in 10%. Independent predictors of the study endpoint included intraventricular conduction disturbances, diabetes, ventricular premature beats and LVH, and the rate of major adverse cardiac events (MACE) in patients with no, 1, 2 or more risk factors were 1%, 7%, 15%, and 42%, respectively [17]. LVH was the only variable associated with the study endpoint in multivariable analysis in patients with the m.3243A>G mutation, and during the follow-up ranging from 3 to 9 years (median 5 years), 25% of patients died, including 7% due to HF, and life-threatening cardiovascular events (hospitalization due to severe HF and resuscitated cardiac arrest) were noted in 17% [28].

Diagnostic workup

Guidelines [34] indicate that screening for cardiomyopathy and cardiac arrhythmia should be a part of the standard management in patients with MD, in particular those with MELAS and MERRF [10] who require monitoring for LVH and DCM [13] due to a higher prevalence of these conditions and a higher risk of sudden cardiac death [28]. Annual follow-up with ECG and TTE is recommended, also in the presymptomatic phase when standard ECG is normal [3, 34, 35], as cardiac involvement may remain asymptomatic even until an advanced disease stage is reached [36], often due to a limited patient mobility.

Myocardial strain analysis by speckle tracking in TTE seems a promising modality to identify subclinical cardiac damage in patients with MD [36]. A reduced global longitudinal strain and longitudinal strain in two-chamber view was shown compared to the control group despite the fact that systolic function was within limits at conventional TTE examination [37]. Holter monitoring is recommended in patients at high risk of preexcitation and/or conduction disturbances (even if asymptomatic), severe LV systolic dysfunction, and frequent paroxysmal symptoms suggesting cardiac involvement [34, 35]. Cardiovascular magnetic resonance (CMR) may be useful in patients with suboptimal imaging by TTE and those in whom more precise assessment is required before therapeutic decisions are made [35, 36]. CMR reveals cardiac involvement in more than 50% of patients with MD [37, 38], and the most frequent finding is late gadolinium enhancement (LGE) of non-ischaemic aetiology. In patients with CPEO/KSS, LGE is located intramurally in the basal inferolateral LV segments [38, 39], and patients with MELAS show concentric LVH with diffuse intramurally LGE areas [38]. Overall, assessment using ECG, TTE, CMR, and myocardial strain analysis in patients with MD showed cardiac involvement in as many as 80% of patients [37].

Patient care

All patients with MD and cardiac involvement, also those asymptomatic, should be referred to a cardiologist with an expertise in the management of such patients [34,

35]. Patients with HF due to mitochondrial cardiomyopathy should be managed according to the current HF management guidelines as their LV function was noted to improve significantly following standard therapy [20]. In symptomatic patients with cardiomyopathy and LVH, it seems reasonable to follow the recommendations for the management of HCM [19] but due to a progressive nature of this form of cardiomyopathy, some authors recommend initiating a beta-blocker or a calcium antagonist and an angiotensin-converting enzyme inhibitor or an angiotensin receptor blocker in all patients, including those who are asymptomatic [5, 35].

Due to the risk of a rapid progression of conduction disturbances in patients with neuromuscular disease including MD, in particular in those with KSS, it is necessary to identify any AV block (including first degree block) early and consider pacemaker implantation [3, 34, 35]. In patients with third degree or advanced second degree AV block, pacemaker implantation is recommended regardless of the anatomical location of the block [3]. In patients with preexcitation, an electrophysiological study is recommended and catheter ablation of accessory pathways should be considered [35]. Patients with MD and ventricular arrhythmia should be managed similarly to those without neuromuscular disease [3].

Management

No specific therapy of MD is available yet and symptomatic treatment remains the only therapeutic option. Much hope is vested in a new drug elamipretide, tetrapeptide that binds cardiolipin in the inner mitochondrial membrane, which improved the walking distance by on average 64.5 metres after 5 days of intravenous administration in a study in 36 patients [40]. A phase III trial [MMPOWER-3 study (A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Daily Subcutaneous Injections of Elamipretide in Subjects with Primary Mitochondrial Myopathy Followed by an Open-Label Treatment Extension-GB)] is currently underway to evaluate its safety and efficacy.

Summary

Cardiac involvement in patients with MD is common, progressive and is associated with worse outcomes and increased mortality. In addition, it may remain asymptomatic until an advanced disease stage due to a limited patient mobility. Screening for cardiomyopathy and cardiac arrhythmia should be a part of the standard management in patients with MD. Further studies are needed to allow the detection of preclinical cardiac involvement, early diagnosis, and timely initiation of therapy to improve outcomes in this patient group.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

References

1. Pfeffer G, Chinnery PF. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. Ann Med. 2013; 45(1): 4–16, doi: 10.3109/07853890.2011.605389, indexed in Pubmed: 21867371.
2. Majamaa-Voltti K, Turkka J, Kortelainen ML, et al. Causes of death in pedigrees with the 3243A>G mutation in mitochondrial DNA. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79(2): 209–211, doi: 10.1136/jnnp.2007.122648, indexed in Pubmed: 18202211.
3. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015; 36(41): 2793–2867, doi: 10.1093/eurheartj/ehv316, indexed in Pubmed: 26320108.
4. Ahmed ST, Craven L, Russell OM, et al. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. Neurotherapeutics. 2018; 15(4): 943–953, doi: 10.1007/s13311-018-00674-4, indexed in Pubmed: 30406383.
5. Bates MGD, Bourke JP, Giordano C, et al. Cardiac involvement in mitochondrial DNA disease: clinical spectrum, diagnosis, and management. Eur Heart J. 2012; 33(24): 3023–3033, doi: 10.1093/eurheartj/ehs275, indexed in Pubmed: 22936362.
6. Limongelli G, Tome-Esteban M, Dejthevaporn C, et al. Prevalence and natural history of heart disease in adults with primary mitochondrial respiratory chain disease. Eur J Heart Fail. 2010; 12(2): 114–121, doi: 10.1093/eurjhf/hfp186, indexed in Pubmed: 20083621.
7. Elliott HR, Samuels DC, Eden JA, et al. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. Am J Hum Genet. 2008; 83(2): 254–260, doi: 10.1016/j.ajhg.2008.07.004, indexed in Pubmed: 18674747.
8. Tuppen HAL, Blakely E, Turnbull D, et al. Mitochondrial DNA mutations and human disease. Biochim Biophys Acta. 2010; 1797(2): 113–128, doi: 10.1016/j.bbabio.2009.09.005, indexed in Pubmed: 19761752.
9. Gorman GS, Schaefer AM, Ng Yi, et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. Ann Neurol. 2015; 77(5): 753–759, doi: 10.1002/ana.24362, indexed in Pubmed: 25652200.
10. Berardo A, Musumeci O, Toscano A. Cardiological manifestations of mitochondrial respiratory chain disorders. Acta Myol. 2011; 30(1): 9–15, indexed in Pubmed: 21842587.
11. Duran J, Martinez A, Adler E. Cardiovascular manifestations of mitochondrial disease. Biology (Basel). 2019; 8(2), doi: 10.3390/biology8020034, indexed in Pubmed: 31083569.
12. Quadir A, Pontifex CS, Lee Robertson H, et al. Systematic review and meta-analysis of cardiac involvement in mitochondrial myopathy. Neurol Genet. 2019; 5(4): e339, doi: 10.1212/NXG.0000000000000339, indexed in Pubmed: 31403078.
13. Finsterer J, Kothari S. Cardiac manifestations of primary mitochondrial disorders. Int J Cardiol. 2014; 177(3): 754–763, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.014, indexed in Pubmed: 25465824.
14. El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial cardiomyopathies. Front Cardiovasc Med. 2016; 3: 25, doi: 10.3389/fcvm.2016.00025, indexed in Pubmed: 27504452.

15. Meyers TA, Townsend D, Meyers DE, et al. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. Tex Heart Inst J. 2013; 40(4): 385–394, indexed in Pubmed: 24082366.
16. Orsucci D, Ienco EC, Siciliano G, et al. Mitochondrial disorders and drugs: what every physician should know. Drugs Context. 2019; 8: 212588, doi: 10.7573/dic.212588, indexed in Pubmed: 31391854.
17. Wahbi K, Bougouin W, Béhin A, et al. Long-term cardiac prognosis and risk stratification in 260 adults presenting with mitochondrial diseases. Eur Heart J. 2015; 36(42): 2886–2893, doi: 10.1093/eurheartj/ehv307, indexed in Pubmed: 26224072.
18. Majamaa-Voltti K, Peuhkurinen K, Kortelainen ML, et al. Cardiac abnormalities in patients with mitochondrial DNA mutation 3243A>G. BMC Cardiovasc Disord. 2002; 2: 12, doi: 10.1186/1471-2261-2-12, indexed in Pubmed: 12150714.
19. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. Authors/Task Force members. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014; 35(39): 2733–2779, doi: 10.1093/eurheartj/ehu284, indexed in Pubmed: 25173338.
20. Stalder N, Yarol N, Tozzi P, et al. Mitochondrial A3243G mutation with manifestation of acute dilated cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2012; 5(1): e1–e3, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963900, indexed in Pubmed: 22253408.
21. Wahbi K, Larue S, Jardel C, et al. Cardiac involvement is frequent in patients with the m.8344A>G mutation of mitochondrial DNA. Neurology. 2010; 74(8): 674–677, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d0ccf4, indexed in Pubmed: 20177121.
22. Brambilla A, Favilli S, Olivotto I, et al. Clinical profile and outcome of cardiac involvement in MELAS syndrome. Int J Cardiol. 2019; 276: 14–19, doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.051, indexed in Pubmed: 30482630.
23. Towbin JA, Jefferies JL, Towbin JA, et al. Cardiomyopathies due to left ventricular noncompaction, mitochondrial and storage diseases, and inborn errors of metabolism. Circ Res. 2017; 121(7): 838–854, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310987, indexed in Pubmed: 28912186.
24. Finsterer J, Stöllberger C, Kopsa W, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome and isolated left ventricular abnormal trabeculation as a manifestation of Leber's hereditary optic neuropathy. Can J Cardiol. 2001; 17(4): 464–466, indexed in Pubmed: 11329546.
25. Finsterer J. Cardiogenetics, neurogenetics, and pathogenetics of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. Pediatr Cardiol. 2009; 30(5): 659–681, doi: 10.1007/s00246-008-9359-0, indexed in Pubmed: 19184181.
26. Val-Bernal JF, Mayorga M, Ortega C, et al. Histiocytoid cardiomyopathy and ventricular noncompaction presenting as sudden death in an adult male. Pathol Res Pract. 2017; 213(11): 1424–1430, doi: 10.1016/j.prp.2017.09.002, indexed in Pubmed: 28939283.
27. Rea G, Homfray T, Till J, et al. Histiocytoid cardiomyopathy and microphthalmia with linear skin defects syndrome: phenotypes linked by truncating variants in *NDUFB11*. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2017; 3(1): a001271, doi: 10.1101/mcs.a001271, indexed in Pubmed: 28050600.
28. Malfatti E, Laforêt P, Jardel C, et al. High risk of severe cardiac adverse events in patients with mitochondrial m.3243A>G mutation. Neurology. 2013; 80(1): 100–105, doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b1a2f, indexed in Pubmed: 23243073.
29. Khambatta S, Nguyen DL, Beckman TJ, et al. Kearns-Sayre syndrome: a case series of 35 adults and children. Int J Gen Med. 2014; 7: 325–332, doi: 10.2147/IJGM.S65560, indexed in Pubmed: 25061332.
30. Trivedi M, Goldstein A, Arora G. Prophylactic pacemaker placement at first signs of conduction disease in Kearns-Sayre syndrome. Cardiol Young. 2018; 28(12): 1487–1488, doi: 10.1017/S1047951118001609, indexed in Pubmed: 30326976.
31. Kabunga P, Lau AK, Phan K, et al. Systematic review of cardiac electrical disease in Kearns-Sayre syndrome and mitochondrial cytopathy. Int J Cardiol. 2015; 181: 303–310, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.038, indexed in Pubmed: 25540845.
32. Rittoo D, Jones A, Lecky B, et al. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: implications for the diagnosis of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(22): 2411–2420, doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.027, indexed in Pubmed: 24747102.
33. Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. Pediatrics. 2004; 114(4): 925–931, doi: 10.1542/peds.2004-0718, indexed in Pubmed: 15466086.
34. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, et al. American Heart Association Pediatric Heart Failure Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: a Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017; 136(13): e200–e231, doi: 10.1161/CIR.0000000000000526, indexed in Pubmed: 28838934.
35. Newcastle Mitochondrial Disease Guidelines. Cardiac involvement in adult mitochondrial disease: screening and initial management [Internet]. 2010 [updated 2016, cited 2019 Oct 6]. from: http://www.newcastle-mitochondria.com/wp-content/uploads/2016/03/Updated-Cardiology-Guidelines-6.7.16.pdf (January 3, 2020).
36. van der Bijl P, Delgado V, Bootsma M, et al. Risk stratification of genetic, dilated cardiomyopathies associated with neuromuscular disorders: role of cardiac imaging. Circulation. 2018; 137(23): 2514–2527, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031110, indexed in Pubmed: 29866775.
37. Giannoni A, Aimo A, Mancuso M, et al. Autonomic, functional, skeletal muscle, and cardiac abnormalities are associated with increased ergoreflex sensitivity in mitochondrial disease. Eur J Heart Fail. 2017; 19(12): 1701–1709, doi: 10.1002/ejhf.782, indexed in Pubmed: 28233467.
38. Florian A, Ludwig A, Stubbe-Dräger B, et al. Characteristic cardiac phenotypes are detected by cardiovascular magnetic resonance in patients with different clinical phenotypes and genotypes of mitochondrial myopathy. J Cardiovasc Magn Reson. 2015; 17: 40, doi: 10.1186/s12968-015-0145-x, indexed in Pubmed: 26001801.
39. Yilmaz A, Gdynia HJ, Ponfick M, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) reveals characteristic pattern of myocardial damage in patients with mitochondrial myopathy. Clin Res Cardiol. 2012; 101(4): 255–261, doi: 10.1007/s00392-011-0387-z, indexed in Pubmed: 22143423.
40. Karaa A, Haas R, Goldstein A, et al. Randomized dose-escalation trial of elamipretide in adults with primary mitochondrial myopathy. Neurology. 2018; 90(14): e1212–e1221, doi: 10.1212/WNL.0000000000005255, indexed in Pubmed: 29500292.

Folia Cardiologica 2020
tom 15, nr 2, strony 137–148
DOI: 10.5603/FC.2020.0027
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2353–7752

Postęp w badaniach nad peptydami natriuretycznymi

Progress in study on natriuretic peptides

Stanisław Surma[1], Edward Bańkowski[2]

[1]Wydział Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
[2]Zakład Biochemii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Peptydy natriuretyczne (NP) są hormonami głównie zaangażowanymi w regulację gospodarki wodno-elektrolitowej oraz regulację czynności układu krążenia. Dotychczas opisano sześć klasycznych NP: peptyd natriuretyczny typu A, urodylatynę, peptyd natriuretyczny typu B, peptyd natriuretyczny typu C, peptyd natriuretyczny typu D oraz uroguanylinę. Do rodziny NP zalicza się również osteokrynę i muskulinę, które wykazują odmienne działania metaboliczne. Peptydy natriuretyczne realizują swoje działania biologiczne poprzez oddziaływanie z trzema receptorami błonowymi. Biodostępność tych związków jest regulowana między innymi przez neprylizynę. Stężenie NP w osoczu zmienia się w przebiegu wielu chorób. Do najważniejszych z nich zalicza się niewydolność serca (HF). W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego wskazuje się, że oznaczanie stężenia NP w osoczu jest pomocne w diagnostyce HF.

Poznanie fizjologii NP doprowadziło do poszukiwań nowych leków, które naśladowałyby ich korzystne działanie. Poza korzystnym wpływem NP na układ krążenia wykazano, że związki te biorą udział w regulacji wielu innych procesów metabolicznych — między innymi w regulacji ośrodka głodu i sytości w podwzgórzu.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie definicji, historii i mechanizmów działania NP, a także ich roli w fizjologii i patologii człowieka oraz przedstawienie zagadnień klinicznych związanych z tymi hormonami.

Słowa kluczowe: peptydy natriuretyczne, układ sercowo-naczyniowy, niewydolność serca, choroby układu sercowo-naczyniowego

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 137–148

Definicja peptydów natriuretycznych

Peptydy natriuretyczne (NP, *natriuretic peptides*) są oligopeptydowymi hormonami głównie zaangażowanymi w regulację gospodarki wodno-elektrolitowej oraz regulację czynności układu krążenia. Dotychczas zidentyfikowano sześć NP występujących w organizmie człowieka. Rodzina NP obejmuje przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*), urodylatynę (URO, *urodilatin*; tzw. nerkowy peptyd natriuretyczny), peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*), peptyd natriuretyczny typu C (CNP, *C-type natriuretic peptide*), peptyd natriuretyczny typu D (DNP, *D-type natriuretic peptide*) oraz uroguanylinę [1, 2]. Do tej rodziny zalicza się również osteokrynę (OSTN, *osteocrin*) i muskulinę, które nie są typowymi NP, ale oddziałują z receptorami tych związków [3, 4]. Znane są trzy typy receptorów dla NP: receptor A (NPR-A, *natriuretic peptide receptor type A*) lub inaczej cyklaza guanylanowa A (GC-A, *guanylate cyclase A*), który wiąże ANP i BNP oraz urodylatynę; receptor B (NPR-B, *natriuretic peptide receptor type B*), który jest wysoce specyficzny dla CNP, oraz receptor C (NPR-C, *natriuretic peptide receptor type C*), z którym oddziałują ANP, BNP, URO oraz CNP [5].

Adres do korespondencji: Stanisław Surma, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 18, 40–752 Katowice, e-mail: stanislaw.surma@med.sum.edu.pl

Rys historyczny

Historia NP sięga 1956 roku, kiedy Kish i wsp. [6] w trakcie badań z użyciem mikroskopu elektronowego opisali ziarnistości występujące w kardiomiocytach przedsionków, które okazały się podobne do ziarnistości występujących w gruczołach endokrynnych. Jamieson i Palade w 1964 roku stwierdzili, że część kardiomiocytów przedsionków zawiera ziarnistości wydzielnicze [7]. Następnie w 1981 roku de Bold i wsp. [8] wykazali, że podanie szczurom dożylnie homogenatu z przedsionków serca bardzo wyraźnie nasilało diurezę oraz natriurezę i istotnie obniżało ciśnienie tętnicze. W dalszych pracach dokonano izolacji z tego wyciągu substancji chemicznej, którą nazwano przedsionkowym peptydem natriuretycznym [8]. Pierwszym opisanym NP był zatem ANP. Kolejny odkryty NP to BNP, który po raz pierwszy został wyizolowany w 1988 roku z mózgu świń przez Sudoha. Kolejnym NP był CNP — również odkryty przez Sudoha w 1990 roku podczas badań nad ekstraktami z mózgów świń [9]. W 1988 roku Shultz-Knappe i wsp. odkryli i opisali URO [10]. Rok 1992 przyniósł odkrycie kolejnego, piątego już NP, którym jest DNP [11]. Uroguanylinę odkryto w organizmie szczura w 1992 roku, natomiast rok później wykryto jej obecność u oposów [12]. Muskulinę odkryli Nishizawa i wsp. w 2003 roku [4]. W tym samym roku Thomas i wsp. odkryli i opisali OSTN [3].

Epidemiologia chorób układu krążenia w Polsce i na świecie

Choroby układu krążenia (CVD, *cardiovascular diseases*) są główną przyczyną zgonów w Polsce. Wśród kobiet umieralność z powodu CVD jest wyższa. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) CVD spowodowały w 2015 roku 51% zgonów wśród kobiet oraz 41% wśród mężczyzn. Dane dotyczące populacji europejskiej wskazują, że wśród przyczyn zgonów mężczyzn CVD stanowiły 42%, natomiast odsetek ten wśród kobiet wynosił 52% [13]. Tak duże rozpowszechnienie tych chorób jest spowodowane wieloma uwarunkowaniami. Po pierwsze warto zwrócić uwagę na duże rozpowszechnienie czynników ryzyka ich wystąpienia. Hipercholesterolemia, według badania NATPOL 2011, jest najczęściej występującym czynnikiem ryzyka CVD w Polsce i dotyka 18 mln osób (61%) [14]. Po drugie w społeczeństwie panuje niska świadomość CVD i wywołujących je czynników. Przeglądy badań wykonane przez Surmę i wsp. [15, 16] wskazują, że ta niska świadomość dotyczy zarówno osób młodych, jak i dorosłych.

Tak duże rozpowszechnienie czynników ryzyka CVD oraz samych CVD sprawiło, że usilnie poszukuje się wskaźników laboratoryjnych (biomarkerów), które pomogłyby we wczesnym diagnozowaniu tych schorzeń, umożliwiając ich skuteczniejsze leczenie. Jednym z takich biomarkerów jest BNP, którego oznaczanie u chorych z niewydolnością serca (HF, *heart failure*) jest rekomendowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) [17].

Najczęściej występujące NP

Wszystkie dotychczas poznane NP występują w organizmie człowieka. Najwyższe stężenie w osoczu osiąga ANP — 10 ± 0,9 pM, którego okres półtrwania wynosi około 2 minut. Drugim co do częstości występowania jest CNP, którego stężenie w osoczu sięga 1,4 ± 0,6 pM, natomiast okres półtrwania wynosi około 3 minut. Peptyd natriuretyczny typu B osiąga w osoczu stężenie 1 ± 0,7 pM, natomiast jego okres półtrwania to około 20 minut [18]. Stężenia powyższych NP ulegają różnym zmianom w przebiegu takich chorób, jak zastoinowa niewydolność krążenia czy przewlekła niewydolność nerek [19]. Urodylatyna i DNP występują w osoczu w śladowych ilościach [18].

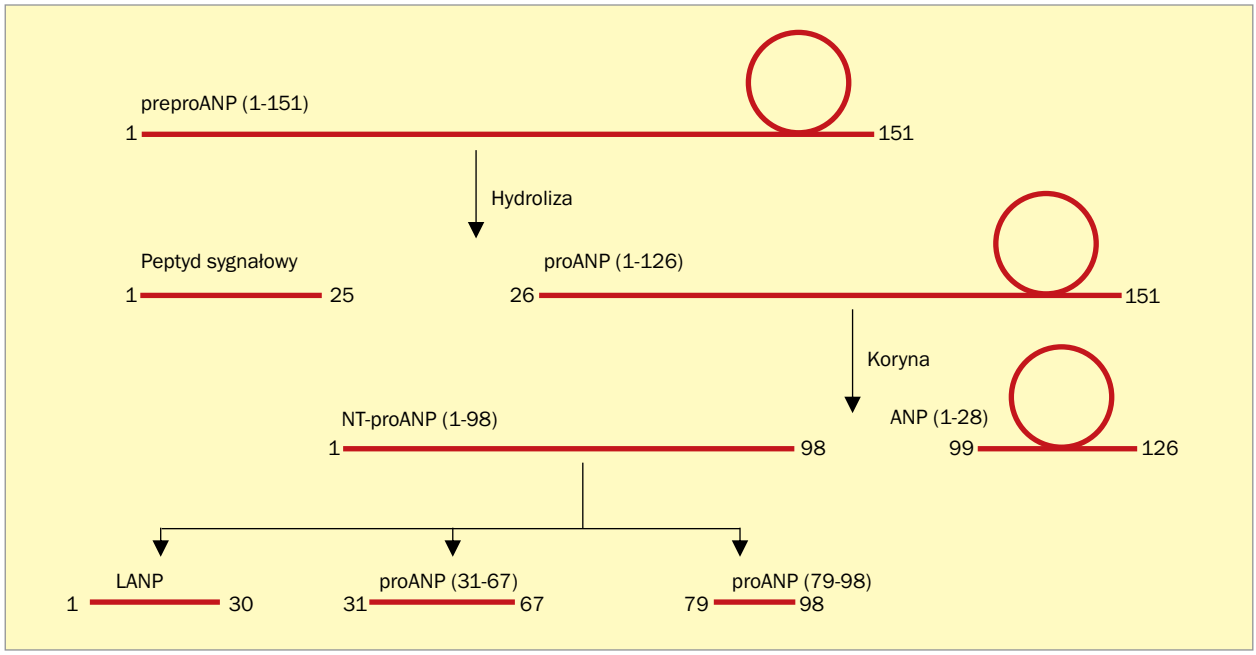
Miejsce biosyntezy NP

Biosynteza poszczególnych NP odbywa się w różnych tkankach.

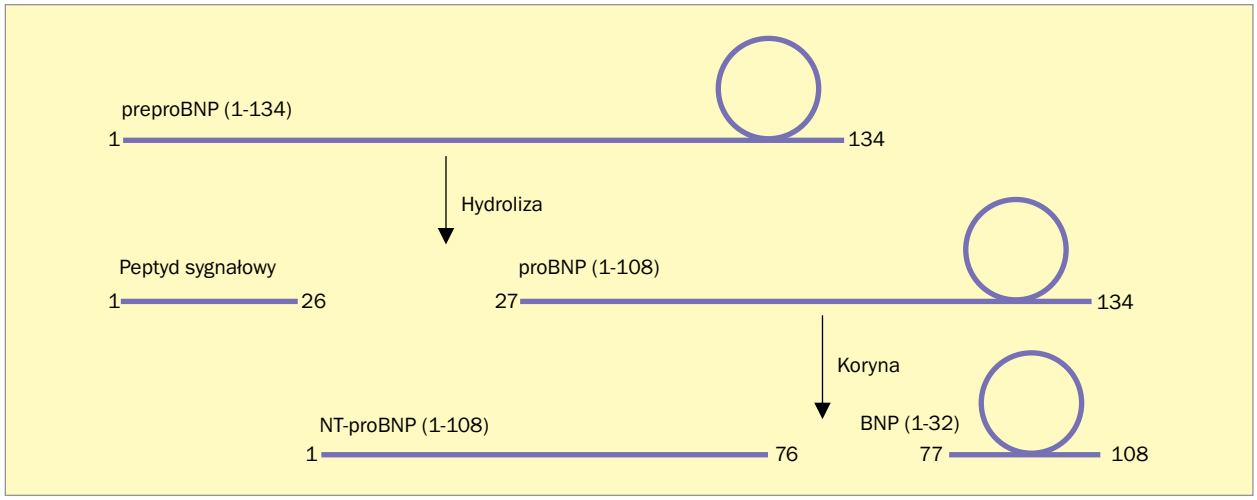
Przedsionkowy peptyd natriuretyczny jest cyklicznym polipeptydem zbudowanym z 28 aminokwasów. Peptyd ten jest wydzielany przede wszystkim przez kardiomiocyty przedsionków serca. Genem ANP jest *NPPA* (*natriuretic peptide precursor A gene*). Produkt *NPPA* to preproANP, który ulega modyfikacji posttranslacyjnej do proANP, a ten z kolei jest magazynowany w ziarnistościach wydzielniczych kardiomiocytów przedsionków. Po wydzieleniu z komórki proANP ulega proteolizie przy udziale koryny (proteaza serynowa), w efekcie czego powstaje biologicznie aktywny ANP. Wspomniana koryna odszczepia N-końcowy fragment cząsteczki zwany N-końcowym fragmentem proprzedsionkowego peptydu natriuretycznego (NT-proANP, *N-terminal proatrial natriuretic peptide*) [20]. Z NT-pro-ANP powstają trzy inne biologicznie aktywne peptydy: długodziałający peptyd natriuretyczny (LANP, *long acting natriuretic peptide*), peptyd kaliuretyczny (*kaliuretic peptide*) oraz peptyd rozszerzający naczynia (*vessel dilator*) (ryc. 1) [21, 22].

Bodźcem do wydzielania ANP przez kardiomiocyty przedsionków serca jest rozciągnięcie ich ścian pod wpływem wzrostu ciśnienia oraz zwiększenie częstości skurczów serca, a w szczególności skurczów przedsionków [23]. Uwalnianie ANP wzrasta również w stanach hipoksji, hipernatremii, a także pod wpływem katecholamin, endoteliny 1, angiotensyny II, wazopresyny, czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor alpha*), prostaglandyny F2α oraz witaminy D_3.Tlenek azotu zmniejsza wydzielanie ANP [18].

Urodylatynę uważa się za wydzielany przez nerki produkt degradacji ANP o działaniu diuretycznym (jest to homolog



Rycina 1. Synteza przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*); proANP (*proatrial natriuretic peptide*) — proprzedsionkowy peptyd natriuretyczny; NT-proANP (*N-terminal proatrial natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment proprzedsionkowego peptydu natriuretycznego; LANP (*long acting natriuretic peptide*) — długodziałający peptyd natriuretyczny

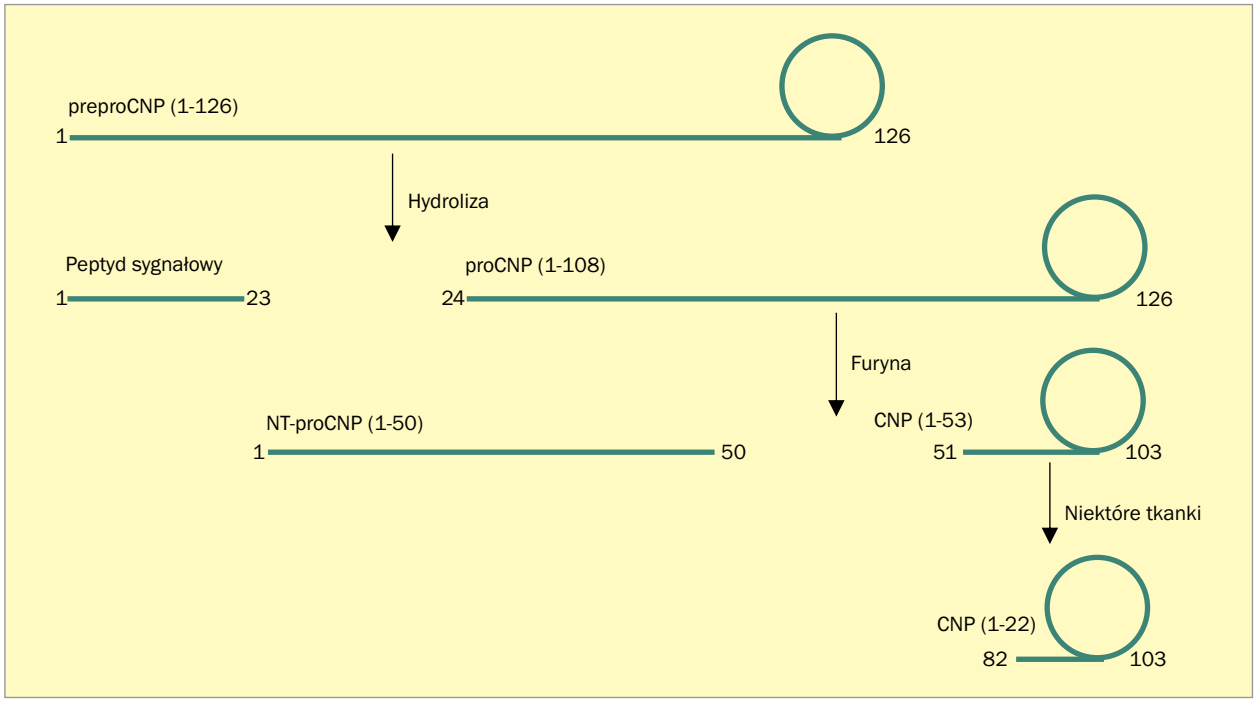


Rycina 2. Synteza peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*); NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

ANP krótszy o 4 aminokwasy). Powstaje w kanalikach dystalnych i zbiorczych nefronów w odpowiedzi na wzrost ciśnienia i objętości krwi [24].

Peptyd natriuretyczny typu B jest wydzielany przede wszystkim przez kardiomiocyty komór serca oraz komórki ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zbudowany jest z 32 aminokwasów. Ludzki gen BNP to *NPPB* (*natriuretic peptide precursor B gene*). Z preproBNP pod wpływem proteazy serynowej powstaje proBNP, który z kolei przy udziale enzymu koryny zostaje przekształcony w aktywny biologicznie BNP [25]. Podczas powstawania BNP jako produkt uboczny powstaje N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal proB-type natriuretic peptide*) (ryc. 2).

Bezpośrednim stymulatorem do wydzielania BNP jest wzrost ciśnienia w komorach mięśnia sercowego, które zwiększa ekspresję genu tego peptydu. W warunkach doświadczalnych wykazano, że endotelina 1 zwiększa



Rycina 3. Synteza peptydu natriuretycznego typu C (CNP, *C-type natriuretic peptide*); NT-proCNP (*N-terminal pro-C-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu C

wydzielanie BNP w sercach szczurów [18]. Katabolizm BNP odbywa się przy udziale enzymów, takich jak dipeptydylo-peptydaza IV (DPP-IV, *dipeptidyl-peptidase-IV*), neprylizyny oraz enzymu rozkładającego insulinę (IDE, *insulin-degrading enzyme*). Dipeptydylo-peptydaza IV degraduje również NT-proBNP [26].

Peptyd natriuretyczny typu C produkują komórki OUN, śródbłonka naczyniowego, serca, nerek, nadnerczy oraz chondrocyty [27]. Pierwotnie powstaje jako preproCNP, który w wyniku działania proteazy serynowej jest przekształcany do proCNP. Następnie wewnątrzkomórkowy enzym furyna (endopeptydaza) odcina N-końcowy fragment (NT-proCNP, *N-terminal pro-C-type natriuretic peptide*), w wyniku czego powstaje aktywny biologiczne CNP 1-53. W niektórych tkankach z CNP 1-53 powstaje CNP 1-22. Obie formy CNP są aktywne biologicznie, lecz różnią się miejscem występowania: CNP 1-53 występuje głównie w mózgu, komórkach śródbłonka naczyniowego i sercu, natomiast CNP 1-22 w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym [19] (ryc. 3).

Głównym czynnikiem stymulującym uwalnianie CNP przez komórki śródbłonka naczyniowego jest tak zwany stres ścinający (*shear stress*) będący nagłym wahnięciem ciśnienia tętniczego. W warunkach doświadczalnych zwiększenie uwalniania CNP przez komórki śródbłonka naczyniowego obserwuje się pod wpływem bradykininy, TNF-α, interleukiny 1α, interleukiny 1β, lipopolisacharydów, a także ANP i BNP [18, 19].

Peptyd natriuretyczny typu D w organizmie człowieka występuje w śladowych ilościach w miokardium i osoczu krwi [28].

Uroguanylina w postaci prouroguanyliny jest syntetyzowana głównie przez enterocyty. Główny bodziec do jej wydzielania to doustne spożycie pokarmów zawierających sód [29].

Osteokryna i muskulina są wydzielane przez komórki kości (osteoblasty i młode osteocyty) i mięśni szkieletowych [3, 4].

Mechanizm działania NP

Peptydy natriuretyczne realizują swoje funkcje poprzez oddziaływanie z receptorami błonowymi. Dotychczas zidentyfikowano i opisano trzy typy receptorów NP (tab. 1) [18, 19, 30].

Receptory błonowe NPR-A oraz NPR-B składają się z domeny pozakomórkowej łączącej NP, domeny przezbłonowej oraz domeny wewnątrzkomórkowej, która aktywuje cyklazę guanylową (GC, *guanylate cyclase*). Powstający w wyniku działania GC cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*) jest wtórnym przekaźnikiem aktywującym kinazę białkową G (PKG, *protein kinase G*). Pobudzenie PKG prowadzi do aktywacji szlaków biochemicznych, których efektem działania jest regulacja funkcjonowania układu krążenia. Receptor NPR-C, który nie jest związany z GC, odpowiada za internalizację i degradację NP

Tabela 1. Charakterystyka receptorów peptydów natriuretycznych (opracowano na podstawie [19, 20, 30])

Charakterystyka	NPR-A	NPR-B	NPR-C
Typ receptora	Błonowy, sprzężony z GC	Błonowy, sprzężony z GC	Błonowy
Powinowactwo NP	ANP ≥ BNP >> CNP	CNP >> ANP ≥ BNP	ANP ≥ CNP > BNP
Miejsce występowania	Nerki, nadnercza, mózg, serce, naczynia krwionośne, mięśnie gładkie, płuca, jelita, tkanka tłuszczowa	Nerki, nadnercza, mózg, serce, duże naczynia krwionośne, mięśnie gładkie, płuca, chondrocyty, skóra, macica	Większość tkanek
Funkcja	Rozszerzanie naczyń, natriureza, zmniejszenie syntezy aldosteronu	Regulacja neurohormonów	Usuwanie krążących NP i kontrola miejscowych efektów układu NP

NPR-A (*natriuretic peptide receptor type A*) — receptor typu A peptydów natriuretycznych; NPR-B (*natriuretic peptide receptor type B*) — receptor typu B peptydów natriuretycznych; NPR-C (*natriuretic peptide receptor type C*) — receptor typu C peptydów natriuretycznych; GC (*guanylate cyclase*) — cyklaza guanylowa; ANP (*atrial natriuretic peptide*) — przedsionkowy peptyd natriuretyczny; BNP (*B-type natriuretic peptide*) — peptyd natriuretyczny typu B; CNP (*C-type natriuretic peptide*) — peptyd natriuretyczny typu C; NP (*natriuretic peptides*) — peptydy natriuretyczne

wewnątrz komórki (w lizosomie). Degradacja NP jest również katalizowana przez neprylizynę (NEP, *neutral endopeptidase*) występującą w postaci rozpuszczonej w osoczu oraz związanej z błoną komórkową. Enzym NEP podlega różnym mechanizmom regulatorowym — między innymi jest hamowany przez podwyższone stężenie BNP w osoczu. Neprylizyna poza katabolizmem NP bierze również udział w metabolizmie takich związków, jak endotelina 1, bradykinina, adrenomedulina oraz substancja P [23]. Co ważne, NEP katalizuje również reakcję przekształcenia angiotensyny I oraz angiotensyny 1-9 w angiotensynę 1-7. Angiotensyna 1-7 poprzez receptor Mas korzystnie wpływa na układ krążenia [26].

Receptor NPR-C oraz enzym NEP biorą zatem udział w regulacji biodostępności NP. Peptydy natriuretyczne są związkami działającymi w mechanizmie parakrynnym lub endokrynnym. Efektem ich działania jest regulacja objętości płynu pozakomórkowego (ECF, *extracellular fluid*) oraz ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) poprzez zwiększanie natriurezy i diurezy, hamowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), aktywności współczulnej oraz wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH, *antidiuretic hormone*) i adrenokortykotropiny (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), zmniejszanie pragnienia, rozszerzenie naczyń [30]. Mechanizm działania i metabolizm NP przedstawiono na rycinie 4.

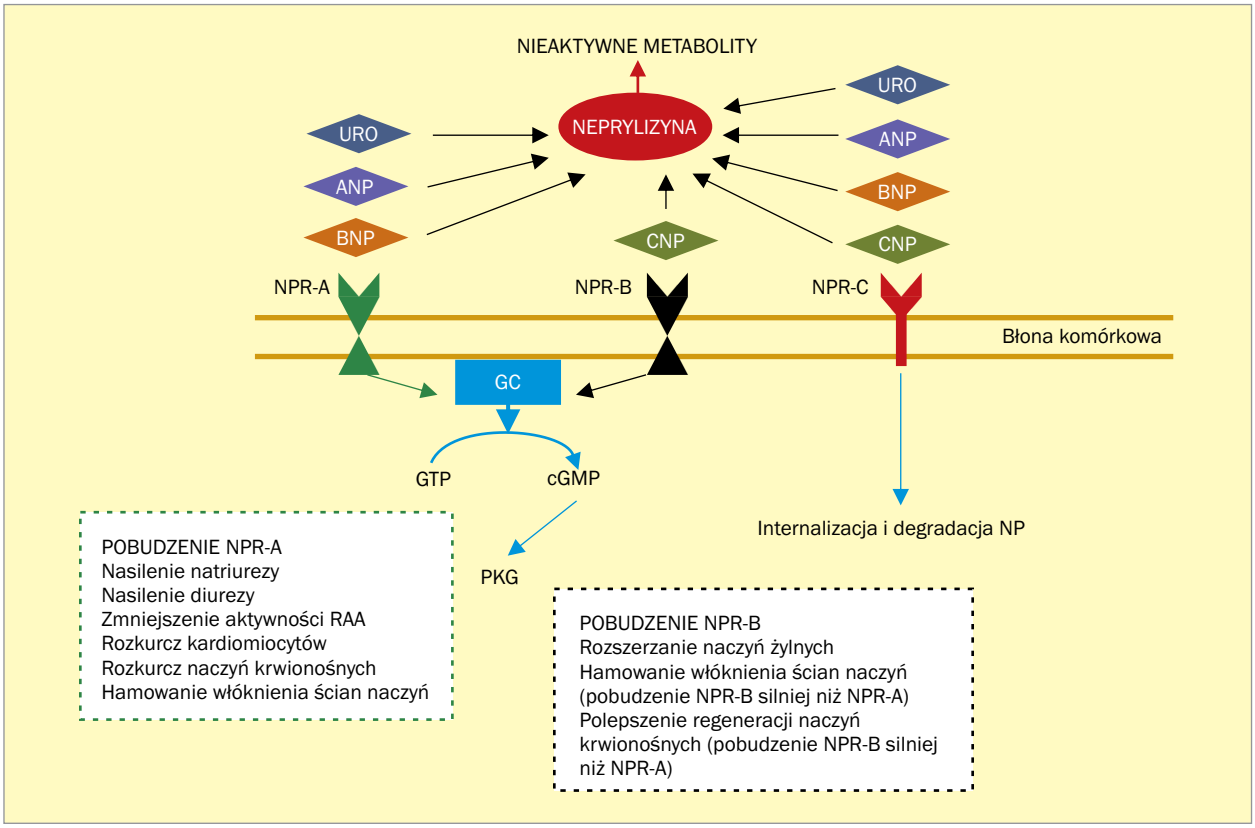
Znaczenie NP w fizjologii i patologii człowieka

Odkrycie NP doprowadziło do rozwoju wiedzy na temat funkcjonowania układu krążenia. Nieprawidłowości związane z NP początkowo dotyczyły dwóch schorzeń — nadciśnienia tętniczego oraz HF [31, 32]. Dalsze badania nad biochemią i fizjologią NP doprowadziły do poznania kolejnych molekularnych mechanizmów ich działania, a także umożliwiły dokładniejsze poznanie patogenezy innych CVD [33, 34].

Przedsionkowy peptyd natriuretyczny i URO

Działanie ANP jest wielokierunkowe i dotyczy głównie regulacji funkcji układu krążenia oraz czynności nerek. W układzie krążenia ANP reguluje odpowiedź z baroreceptorów i zmniejsza pobudzenie współczulnego układu nerwowego. Ponadto efektem działania ANP jest rozkurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych na skutek zwiększenia aktywności syntazy tlenku azotu zależnej od jonów wapnia i kalmoduliny. Poprzez zwiększenie przepuszczalności śródbłonka naczyniowego ANP reguluje objętość płynu wewnątrzkomórkowego. W ostatnim czasie dowiedziono, że ANP zmniejsza przerost mięśnia sercowego. Ogranicza również jego włóknienie [34]. Mechanizm działania ANP w nerkach prowadzi do nasilenia diurezy i natriurezy. Aby osiągnąć wspomniane efekty, ANP oddziałuje na wiele czynników. Po pierwsze wiadomo, że ANP — zwiększając przepuszczalność naczyń w kłębuszku nerkowym — zwiększa przesączanie kłębuszkowe (GFR, *glomerular filtration rate*). Peptyd natriuretyczny typu A ogranicza efekty działania układu RAA poprzez zmniejszanie aktywności błonowej ATP-azy Na^+/K^+, zmniejszanie aktywności kotransportera Na^+-K^+-$2Cl^-$ (NKCC2) w ramieniu wstępującym pętli Henlego oraz zmniejszenie aktywności kanałów kationowych bramkowanych nukleotydami cyklicznymi i nabłonkowych kanałów sodowych (ENaC, *epithelial sodium channels*), a także kanałów związanych z receptorami przejściowego potencjału (TRPV4, *transient receptor potential cation channel subfamily V member 4*) w kanaliku zbiorczym nerki [34, 35]. Zmniejszenie efektów działania aldosteronu może być również efektem tego, że ANP zmniejsza wydzielanie ACTH przez przysadkę mózgową, która w pewnym, ograniczonym, stopniu pobudza wydzielanie tego mineralokortykoidu przez warstwę kłębkowatą kory nadnerczy [36]. Nasilenie diurezy jest również efektem zmniejszania uwalniania ADH przez tylny płat przysadki mózgowej [37].

W badaniach eksperymentalnych dowiedziono, że brak genu ANP (*NPPA*) lub NPR-A prowadzi do nadciśnienia



Rycina 4. Mechanizm działania peptydów natriuretycznych; URO (*urodilatin*) — urodylatyna; ANP (*atrial natriuretic peptide*) — przedsionkowy peptyd natriuretyczny; BNP (*B-type natriuretic peptide*) — peptyd natriuretyczny typu B; CNP (*C-type natriuretic peptide*) — peptyd natriuretyczny typu C; NPR-A (*natriuretic peptide receptor type A*) — receptor typu A peptydów natriuretycznych; NPR-B (*natriuretic peptide receptor type B*) — receptor typu B peptydów natriuretycznych; NPR-C (*natriuretic peptide receptor type C*) — receptor typu C peptydów natriuretycznych; GC (*guanylate cyclase*) — cyklaza guanylowa; GTP (*guanosine triphosphate*) — guanozynotrifosforan; cGMP (*cyclic guanosine monophosphate*) — cykliczny guanozynomonofosforan; PKG (*protein kinase G*) — kinaza białkowa G; NP (*natriuretic peptides*) — peptydy natriuretyczne; RAA — układ renina–angiotensyna–aldosteron

tętniczego i wiąże się z przerostem mięśnia sercowego, który jest niezależny od wartości BP [38]. Ponadto udowodniono, że brak NPR-A doprowadza do sodowrażliwego nadciśnienia tętniczego, natomiast duplikacja tego genu skutkuje ochroną przed wysoką zawartością soli w diecie [39, 40]. Peptydy natriuretyczne kontrolują metabolizm lipidów poprzez efekt antylipolityczny [41]. Warto zauważyć, że promują biogenezę mitochondriów w adipocytach i proces „brązowienia" białych adipocytów [42]. Wspomniany efekt antylipolityczny wiąże się ze zmniejszeniem przez ANP aktywności proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) [43], która jest odpowiedzialna za degradację receptora lipoprotein o małej gęstości (LDL-R, *low-density lipoprotein receptor*) w hepatocytach [44]. Przedsionkowy peptyd natriuretyczny, zmniejszając aktywność PCSK9, prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony hepatocytów, co skutkuje wydajniejszym wychwytywaniem LDL z krążenia [45]. Podobną strategię działania wykazują nowe leki normolipemizujące, takie jak ewolokumab i alirokumab [46]. W przyszłości interesujące mogą się okazać obserwacje chorych stosujących leki z grupy antagonistów receptora AT_1 dla angiotensyny II i inhibitora neprylizyny (ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*) w kontekście stężenia cholesterolu frakcji LDL [47].

Proproteinowa konwertaza subtilizyny/kexiny typu 6 (PCSK6, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 6*) jest proteazą serynową. Mutacja genu *PCSK6* prowadzi do rozwoju zależnego od sodu nadciśnienia tętniczego. Proteaza ta jest aktywatorem enzymu koryny. Koryna to transbłonowa proteaza serynowa zaangażowana w aktywację ANP. W kardiomiocytach forma prekursorowa ANP — pro-ANP — jest cięta przez korynę w celu wytworzenia ANP. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że zastosowanie benzamidyny (inhibitor PCSK6) prowadzi do zahamowania aktywacji koryny. Wtórny niedobór aktywnej formy ANP powoduje wzrost natremii oraz BP [48].

Urodylatyna bierze udział w regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej. W przeciwieństwie do ANP charakteryzuje się wyłącznie parakrynnym mechanizmem działania.

W sytuacji wzrostu ciśnienia i objętości krwi URO nasila diurezę poprzez zwiększenie przepływu krwi przez nerki [27].

Peptyd natriuretyczny typu B

Fizjologiczna rola BNP jest słabiej poznana niż ANP. Wyniki badań wskazują, że BNP bierze udział w zmniejszaniu produkcji i akumulacji kolagenu, poprzez co ogranicza włóknienie i przebudowę ścian komór serca. Ponadto BNP wykazuje działanie rozkurczowe względem kardiomiocytów komór. Podobnie jak ANP, BNP zmniejsza efekty działania układu RAA, ograniczając wazokonstrykcję naczyń krwionośnych, retencji sodu i wody przez nerki [49].

Peptyd natriuretyczny typu C

Wpływ tego NP na układ krążenia jest stosunkowo mało znany. Wykazuje zarówno działania parakrynne, jak i endokrynne. Główna fizjologiczna rola CNP to stymulacja rozwoju kości długich poprzez wpływ na funkcje chondrocytów. Wykazano, że defekty genetyczne związane z genem CNP objawiają się karłowatością. Zwiększona ekspresja genu CNP prowadzi do przerostu kośćca [18, 19].

Efekt diuretyczny wywoływany przez CNP jest niewielki mimo faktu, że w nerkach są zlokalizowane receptory NPR-B. Znacznie bardziej istotny wpływ CNP wywiera na układ krążenia. Dzięki zmniejszaniu proliferacji, włóknienia, syntezy kolagenu oraz namnażania fibroblastów i miocytów peptyd ten bierze również istotny udział w regeneracji komórek śródbłonka naczyniowego. Wykazano również, że CNP ma właściwości przeciwpłytkowe. Poprzez receptor NPR-C zmniejsza agregację płytek krwi [50].

Peptyd natriuretyczny typu D

Ze względu na śladowe ilości DNP w organizmie człowieka jego rola fizjologiczna nie jest w pełni poznana [18].

Uroguanylina

Uroguanylina jest NP uczestniczącym w wielu procesach fizjologicznych. Peptyd ten działa zarówno w mechanizmie endokrynnym, jak i parakrynnym. Wydzielona uroguanylina dostaje się z prądem krwi do nerek, gdzie w mechanizmie zależnym i niezależnym od GC nasila natriurezę. Wyniki badań ostatnich lat sugerują również udział uroguanyliny w regulacji odczucia apetytu poprzez oddziaływanie z receptorem GUCY2C w podwzgórzu. Efektem działania uroguanyliny w podwzgórzu jest uczucie sytości [51, 52]. Wyniki badań eksperymentalnych na myszach z brakiem genu uroguanyliny, wykazały, że zwierzęta te mają znacznie wyższe BP niż zwierzęta typu dzikiego, które wiązało się ze zmniejszonym wydalaniem sodu przez nerki [53]. Badania kliniczne dostarczyły pewnych dowodów na rolę uroguanyliny w HF i niewydolności nerek [51].

Osteokryna i muskulina

Osteokryna i muskulina nie regulują bezpośrednio gospodarki wodno-elektrolitowej. Osteokryna bierze udział w regulacji działania witaminy D_3, natomiast muskulina jest zaangażowana w metabolizm glukozy [3, 4]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że OSTN obniża stężenie osteokalcyny i fosfatazy alkalicznej, przyczyniając się do zmniejszenia mineralizacji kości. Witamina D_3 zmniejsza ekspresję genu OSTN [54]. Wykazano, że OSTN, łącząc się z NPR-C, zwiększa biodostępność NP, przez co może ograniczać pogorszenie HF po zawale serca [54]. U otyłych myszy stwierdzono wzrost stężenia muskuliny. Muskulina osłabia działanie insuliny, co może prowadzić do rozwoju insulinooporności tkanek [4].

Doniesienia z ostatnich lat wskazują na istotną rolę NP w przebudowie układu krążenia. Efekty komórkowe działania NP dotyczą zarówno komórek mięśnia sercowego jak i komórek naczyń krwionośnych i obejmują procesy takie jak proliferacja, angiogeneza, apoptoza, zwłóknienie oraz zapalenie tych komórek [1].

Peptydy natriuretyczne w diagnostyce kardiologicznej

Przedsionkowy peptyd natriuretyczny, ze względu na krótszy okres półtrwania i większą labilność w porównaniu z BNP, nie jest rutynowo wykorzystywany jako biomarker HF. Niedawno opisany środkowo-regionalny przedsionkowy propeptyd natriuretyczny (MR-proANP, *midregional pro-atrial natriuretic peptide*) cechuje się większą stabilnością i może się okazać bardziej obiecującym biomarkerem niż ANP [55]. Powstaje on podczas przekształcenia preproANP do ANP. Obecnie pomiar MR-proANP w osoczu jest traktowany na równi z oznaczaniem BNP i NT-proBNP na liście biomarkerów, których oznaczanie rekomenduje ESC [17].

W licznych badaniach wykazano, że stężenie BNP i NT-proBNP ma wartość diagnostyczną i prognostyczną w HF, dlatego też w najnowszych wytycznych ESC zaleca się wykonywanie oznaczeń BNP i NT-proBNP u chorych z podejrzeniem tego schorzenia. Warto wspomnieć, że HF to przewlekły zespół chorobowy, skutkujący poważnym rokowaniem oraz konsekwencjami społecznymi i ekonomicznymi. W Polsce na HF choruje 600–700 tys. osób, natomiast zachorowalność w populacji ogólnej wynosi około 2,6% [56, 57].

W zależności od występujących objawów klinicznych oraz stężeń BNP i NT-proBNP zaleca się wykonanie dodatkowych badań. Należy pamiętać o innych sytuacjach klinicznych, w przebiegu których dochodzi do zmian stężeń NP (tab. 2) [58, 59].

W sytuacji braku objawów HF ze współistniejącym stężeniem BNP większym lub równym 35 pg/ml i NT-proBNP większym lub równym 125 ng/ml w wytycznych ESC wskazuje się na konieczność wykonania badania echokardiograficznego. Stężenia BNP i NT-proBNP jest również istotne z punktu widzenia terapeutycznego. U chorych z przewlekłą niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, którzy stosują β-adrenolityk i inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*),

Tabela 2. Sytuacje kliniczne wpływające na stężenie peptydów natriuretycznych (NP, *natriuretic peptides*) w osoczu krwi (opracowano na podstawie [58, 59])

Czynniki podwyższające stężenie NP inne niż niewydolność serca
Podeszły wiek
Dysfunkcja lewej komory serca
Wady zastawkowe (stenoza aortalna, niedomykalność mitralna)
Migotanie przedsionków
Nadciśnienie tętnicze
Niewydolność nerek
Ostre zespoły wieńcowe
Choroby płuc
Omdlenia kardiogenne
Zatorowość płucna
Choroby z podwyższonym rzutem serca, takie jak nadczynność tarczycy
Leki: • glikozydy naparstnicy • kwas acetylosalicylowy
Czynniki obniżające stężenie NP
Nadwaga i otyłość
Tamponada serca
Zaciskające zapalenie osierdzia
Nagły obrzęk płuc
Leki: • moczopędne • inhibitory ACE • allopurinol • amiodaron • aminy sympatykomimetyczne • leki rozkurczające naczynia krwionośne • statyny (nie do końca udowodnione) • β-adrenolityki (na początku terapii, przewlekłe stosowanie zwiększa stężenie)

ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny

należy dodać antagonistę aldosteronu (spironolakton, eplerenon), jeśli stężenie BNP przekracza 250 pg/ml lub NT-proBNP wynosi ponad 500 pg/ml u mężczyzn i ponad 750 pg/ml u kobiet. W wytycznych ESC wskazuje się, że w sytuacji nadal utrzymujących się objawów HF u chorych leczonych β-adrenolitykiem, inhibitorem ACE i antagonistą aldosteronu należy włączyć sakubitryl/walsartan zamiast inhibitora ACE. Określenie stężeń BNP i NT-proBNP jest również zalecane w algorytmie diagnostycznym ostrej HF. U chorych z dusznością i podejrzeniem ostrej HF, u których stężenie BNP wynosi mniej niż 100 pg/ml, NT-proBNP mniej niż 300 pg/ml oraz MR-proANP poniżej 120 pg/ml, rozpoznanie tego stanu jest mało prawdopodobne [17, 37].

Warto również wspomnieć, że obniżenie stężeń NT-proBNP i BNP u chorych z HF wskazuje na poprawę czynności serca dzięki podjętym interwencjom. Niewydolność serca często wiąże się z migotaniem przedsionków, które samo w sobie występuje z wyższymi stężeniami BNP [60, 61]. Wartość BNP może się nie różnić między chorymi z HF i migotaniem przedsionków a chorymi z HF bez migotania przedsionków [62]. W praktyce klinicznej należy wziąć pod uwagę wyższe poziomy BNP, aby poprawić specyficzność i prawdopodobieństwo prawidłowego rozpoznania HF u osoby z migotaniem przedsionków [63].

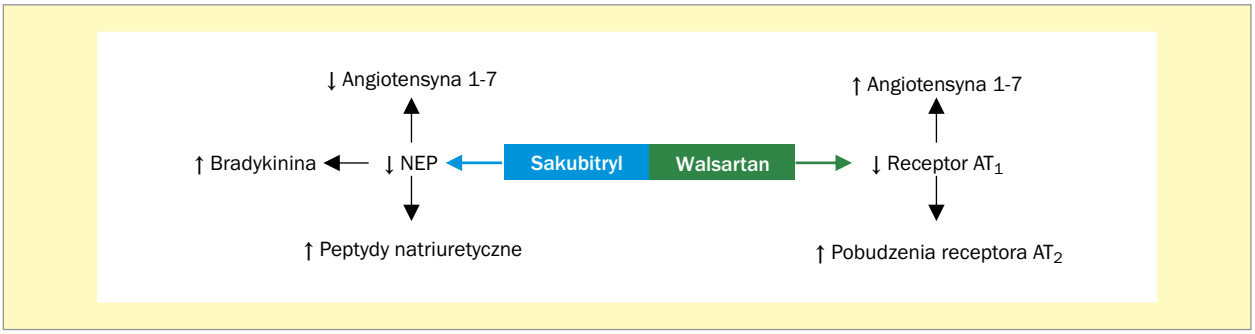
Stężenia BNP i NT-proBNP mogą również posłużyć w ocenie ryzyka zgonu z powodu HF (BCN Bio-HF, kalkulator ryzyka *Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator*) [17, 61].

Peptydy natriuretyczne jako leki

Korzystne efekty działania NP sprawiły, że zaczęto je badać jako potencjalne leki w terapii CVD. Nezyrytyd (nesiritid) jest rekombinowanym ludzkim BNP. Lek ten łagodzi objawy związane z zastojem w krążeniu płucnym oraz rozszerza naczynia tętnicze i żylne, zmniejszając wstępne obciążenie serca (*preload*). Wykazano, że nezyrytyd w połączeniu z konwencjonalnym leczeniem lekiem moczopędnym powoduje istotne zmniejszenie duszności [64]. Wskazaniem do stosowania nezyrytydu jest zaostrzenie zastoinowej HF z objawami duszności spoczynkowej lub podczas niewielkiej aktywności (klasa III–IV wg NYHA). W Stanach Zjednoczonych od 2001 roku zatwierdzono nezyrytyd do leczenia ostrej zdekompensowanej HF. W ostrej HF stosuje się również ludzki rekombinowany ANP (carperetid). Istotnym problemem w wykorzystaniu carperetydu jest konieczność jego ciągłej infuzji ze względu na krótki okres półtrwania [65]. Połączenie CNP i 15-aminokwasowego C-końcowego fragmentu DNP (*cenderitide*) jest oporne na degradację enzymatyczną [66]. Trwają prace nad analogiem ANP (MANP) będącym 40-aminokwasowym peptydem z 12-aminokwasowym przedłużeniem końca karboksylowego ANP [36]; MANP jest bardziej oporny na degradację niż endogenny ANP. Związek ten przebadano zarówno w warunkach eksperymentalnych, jak i klinicznych, uzyskując dowody efektu przeciwnadciśnieniowego. Trwają dalsze badania nad bezpieczeństwem terapii i innych korzystnych efektów działania MANP [67]. Warto wspomnieć, że w badaniach klinicznych I i II fazy potwierdzono korzystne efekty działania syntetycznej URO (*ularitide*) [68].

Rekombinowane ludzkie NP obecnie nie mają w Polsce rejestracji.

Poznanie efektów działania NP doprowadziło do opracowania ARNI, czyli leku będącego połączeniem inhibitora NEP (sakubitryl) oraz inhibitora receptora typu 1 dla angiotensyny II (walsartan). Zmniejszanie aktywności NEP skutkuje z jednej strony zwiększeniem biodostępności NP, a z drugiej strony zmniejsza ilość angiotensyny 1-7.



Rycina 5. Mechanizm działania sakubitrylu i walsartanu; NEP — neprylizyna

Walsartan z kolei zmniejsza aktywność receptora AT_1, zwiększa ilość wytwarzanej angiotensyny 1-7 oraz zwiększa pobudzenie receptora AT_2 (ryc. 5) [17, 41]. Wskazaniem do stosowania ARNI jest objawowa, przewlekła HF ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Obecnie w Polsce jest dostępny preparat zawierający w jednej tabletce sakubitryl i walsartan.

Valentino i wsp. sugerują [51], że w przyszłości uroguanylina może być wykorzystana w leczeniu otyłości.

Podsumowanie

Zrozumienie mechanizmów działania NP w ostatnich latach doprowadziło do uznania tych hormonów peptydowych za istotny system regulujący czynność układu sercowo-naczyniowego i gospodarki wodno-elektrolitowej. Związki te nasilają diurezę i natriurezę oraz rozszerzają naczynia krwionośne. Ponadto badania ujawniły inne korzystne efekty działania NP, takie jak zmniejszanie włóknienia i proliferacji komórek. Nowe leki stosowane w CVD, takie jak ARNI, zwiększają biodostępność NP. Dokonano syntezy rekombinowanych NP w celu ich wykorzystywania w terapii CVD. W diagnostyce laboratoryjnej HF są wykorzystywane BNP i ANP jako najważniejsze NP.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Abstract

Natriuretic peptides (NP) are hormones mainly involved in the regulation of water and electrolyte balance and the regulation of cardiovascular function. So far, six classic NP have been described: type A natriuretic peptide, urodilatin, type B natriuretic peptide, type C natriuretic peptide, type D natriuretic peptide and uroguanylin. The family of natriuretic peptides also includes osteocrin and musculin, which have different metabolic activities. NP carry out their biological activities by interacting with three membrane receptors. The bioavailability of these compounds is regulated, among others, by neprilisin. Plasma NP concentrations change during many diseases. The most important of these include heart failure (HF). The guidelines of the European Society of Cardiology indicate that the determination of plasma peptide concentrations levels is helpful in the diagnosis of HF.

Understanding the physiology of natiruretic peptides has led to the search for new drugs that would mimic their beneficial effects. In addition to the beneficial effects of natriuretic peptides on the cardiovascular system, it has been shown that these compounds are involved in the regulation of many other metabolic processes — among others in the regulation of the center of hunger and satiety in the hypothalamus.

The purpose of this work is to present the definitions, history, mechanisms of natiruretic peptides, as well as their role in human physiology and pathology and to present clinical issues related to these hormones.

Key words: natriuretic peptides, cardiovascular system, heart failure, cardiovascular diseases

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 137–148

Piśmiennictwo

1. Rubattu S, Volpe M. Natriuretic peptides in the cardiovascular system: multifaceted roles in physiology, pathology and therapeutics. Int J Mol Sci. 2019; 20(16), doi: 10.3390/ijms20163991, indexed in Pubmed: 31426320.
2. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med. 1998; 339(5): 321–328, doi: 10.1056/NEJM199807303390507, indexed in Pubmed: 9682046.
3. Thomas G, Moffatt P, Salois P, et al. Osteocrin, a novel bone-specific secreted protein that modulates the osteoblast phenotype. J Biol Chem. 2003; 278(50): 50563–50571, doi: 10.1074/jbc.M307310200, indexed in Pubmed: 14523025.
4. Nishizawa H, Matsuda M, Yamada Y, et al. Musclin, a novel skeletal muscle-derived secretory factor. J Biol Chem. 2004; 279(19): 19391–19395, doi: 10.1074/jbc.C400066200, indexed in Pubmed: 15044443.
5. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. Endocr Rev. 2006; 27(1): 47–72, doi: 10.1210/er.2005-0014, indexed in Pubmed: 16291870.
6. Kish B. Electron microscopy af the atrium of the heart. Exp Med Surg. 1956; 14: 99.
7. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cels. J Cell Biol. 1964; 23: 151–172, doi: 10.1083/jcb.23.1.151, indexed in Pubmed: 14228508.
8. Genest J, de Bold AJ, Borenstein HB, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci. 1981; 28(1): 89–94, doi: 10.1016/0024-3205(81)90370-2, indexed in Pubmed: 7219045.
9. Lumsden NG, Khambata RS, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. Curr Pharm Des. 2010; 16(37): 4080–4088, doi: 10.2174/138161210794519237, indexed in Pubmed: 21247399.
10. Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F, et al. Isolation and structural analysis of. Klin Wochenschr. 1988; 66(17): 752–759, doi: 10.1007/bf01726570, indexed in Pubmed: 2972874.
11. Schweitz H, Vigne P, Moinier D, et al. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (Dendroaspis angusticeps). J Biol Chem. 1992; 267(20): 13928–13932, indexed in Pubmed: 1352773.
12. Yuge S. Chapter 23 – Guanylin family. In: Takei Y, Ando H, Tsutsui K, Hikaku N, Gakkai N. ed. Handbook of hormones: comparative endocrinology for basic and clinical research. Academic Press, Oxford 2016: 195–196.
13. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. Eur Heart J. 2013; 34(39): 3028–3034, doi: 10.1093/eurheartj/eht356, indexed in Pubmed: 24014390.
14. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, et al. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. Kardiol Pol. 2016; 74(3): 213–223, doi: 10.5603/KP.2016.0029, indexed in Pubmed: 27004543.
15. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. [Awareness of selected risk factors for cardiovascular disease in the young population] [Article in Polish]. Choroby Serca i Naczyń. 2017; 14(4): 186.
16. Surma St, Szyndler A, Narkiewicz K. [Awareness of hypertension and other risk factors for cardiovascular disease in the adult population] [Article in Polish]. Choroby Serca i Naczyń. 2018; 15(1): 14–22.
17. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. [2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure] [Article in Polish]. Kardiol Pol. 2016; 74(10): 1037–1147, doi: 10.5603/kp.2016.0141.
18. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. J Cardiol. 2011; 57(2): 131–140, doi: 10.1016/j.jjcc.2011.01.002, indexed in Pubmed: 21296556.
19. Jerczyńska H, Pawłowska Z. Peptydy natriuretyczne — ich receptory i rola w układzie krążenia. Post Bioch. 2007; 54: 35–42.
20. Kerkelä R, Ulvila J, Magga J. Natriuretic peptides in the regulation of cardiovascular physiology and metabolic events. J Am Heart Assoc. 2015; 4(10): e002423, doi: 10.1161/JAHA.115.002423, indexed in Pubmed: 26508744.
21. Vesely DL, Perez-Lamboy GI, Schocken DD. Long-acting natriuretic peptide, vessel dilator, and kaliuretic peptide enhance the urinary excretion rate of beta2-microglobulin. Metabolism. 2000; 49(12): 1592–1597, doi: 10.1053/meta.2000.18557, indexed in Pubmed: 11145122.
22. Chen HH, Burnett JC. Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure. Curr Cardiol Rep. 2000; 2(3): 198–205, doi: 10.1007/s11886-000-0069-3, indexed in Pubmed: 10980893.
23. Volpe M, Tocci G, Battistoni A, et al. Angiotensin II receptor blocker neprilysin inhibitor (ARNI): new avenues in cardiovascular therapy. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2015; 22(3): 241–246, doi: 10.1007/s40292-015-0112-5, indexed in Pubmed: 26100410.
24. Stryjewski P, Nessler B, Cubera K, et al. Peptydy natriuretyczne. Historia odkrycia, budowa chemiczna, mechanizmdziałania oraz metabolizm. Podstawy zastosowania diagnostycznego i leczniczego. Przegl Lek. 2013; 70: 463–467.
25. Szabó G. Biology of the B-type natriuretic peptide: structure, synthesis and processing. Biochem Anal Biochem. 2012; 1(8): 1000e129, doi: 10.4172/2161-1009.1000e129.
26. Favresse J, Gruson D. Natriuretic peptides: degradation, circulating forms, dosages and new therapeutic approaches. Ann Biol Clin (Paris). 2017; 75(3): 259–267, doi: 10.1684/abc.2017.1235, indexed in Pubmed: 28446390.
27. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, et al. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. Handb Exp Pharmacol. 2009(191): 341–366, doi: 10.1007/978-3-540-68964-5_15, indexed in Pubmed: 19089336.
28. Pandit K, Mukhopadhyay P, Ghosh S, et al. Natriuretic peptides: diagnostic and therapeutic use. Indian J Endocrinol Metab. 2011; 15(Suppl 4): S345–S353, doi: 10.4103/2230-8210.86978, indexed in Pubmed: 22145138.
29. Rahbi H, Narayan H, Jones DJL, et al. The uroguanylin system and human disease. Clin Sci (Lond). 2012; 123(12): 659–668, doi: 10.1042/CS20120021, indexed in Pubmed: 22877138.
30. Mannu G, Bhalerao A. Advances in the mechanism of action of natriuretic peptides at a cellular level. BJMMR. 2015; 9(11): 1–15, doi: 10.9734/bjmmr/2015/19325.
31. Rubattu S, Sciarretta S, Valenti V, et al. Natriuretic peptides: an update on bioactivity, potential therapeutic use, and implication in cardiovascular diseases. Am J Hypertens. 2008; 21(7): 733–741, doi: 10.1038/ajh.2008.174, indexed in Pubmed: 18464748.
32. Volpe M, Rubattu S, Burnett J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. Eur Heart J. 2014; 35(7): 419–425, doi: 10.1093/eurheartj/eht466, indexed in Pubmed: 24227810.
33. Das BB, Solinger R. Role of natriuretic peptide family in cardiovascular medicine. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2009; 7(1): 29–42, doi: 10.2174/187152509787047630, indexed in Pubmed: 19149542.

34. Kario K. The sacubitril/valsartan, a first-in-class, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): potential uses in hypertension, heart failure, and beyond. Curr Cardiol Rep. 2018; 20(1): 5, doi: 10.1007/s11886-018-0944-4, indexed in Pubmed: 29374807.
35. Surma S, Adamczak M, Więcek A. Hiponatremia spowodowana tiazydowymi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi. Terapia. 2019; 10(381): 4–10.
36. Demiralay C, Wiedermann K. Influence of exogenous atrial natriuretic peptide on the noctural hypothalamic-pituary-adrenal axis and sleep i healthy men. Psych Neur Endo. 2010; 10: 1438–1445.
37. Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E. ed. Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018.
38. Forte M, Madonna M, Schiavon S, et al. Cardiovascular pleiotropic effects of natriuretic peptides. Int J Mol Sci. 2019; 20(16), doi: 10.3390/ijms20163874, indexed in Pubmed: 31398927.
39. Gojowy D, Więcek A. Co nowego w patogenezie nadciśnienia sodozależnego? In: Więcek A. ed. Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019: 15–21.
40. Pandey KN. Genetic ablation and guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor-A: impact on the pathophysiology of cardiovascular dysfunction. Int J Mol Sci. 2019; 20(16), doi: 10.3390/ijms20163946, indexed in Pubmed: 31416126.
41. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. J Clin Invest. 2012; 122(3): 1022–1036, doi: 10.1172/JCI59701, indexed in Pubmed: 22307324.
42. Bordicchia M, Spannella F, Ferretti G, et al. PCSK9 is expressed in human visceral adipose tissue and regulated by insulin and cardiac natriuretic peptides. Int J Mol Sci. 2019; 20(2), doi: 10.3390/ijms20020245, indexed in Pubmed: 30634533.
43. Lagace TA. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. Curr Opin Lipidol. 2014; 25(5): 387–393, doi: 10.1097/MOL.0000000000000114, indexed in Pubmed: 25110901.
44. Urban D, Pöss J, Böhm M, et al. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(16): 1401–1408, doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.056, indexed in Pubmed: 23973703.
45. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017; 376(18): 1713–1722, doi: 10.1056/NEJMoa1615664, indexed in Pubmed: 28304224.
46. Tomlinson B, Hu M, Zhang Y, et al. Alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia. Expert Opin Biol Ther. 2017; 17(5): 633–643, doi: 10.1080/14712598.2017.1305354, indexed in Pubmed: 28277798.
47. Ibrahim NE, McCarthy CP, Shrestha S, et al. Effect of neprilysin inhibition on various natriuretic peptide assays. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(11): 1273–1284, doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.063, indexed in Pubmed: 30898202.
48. Chen S, Cao P, Dong N, et al. PCSK6-mediated corin activation is essential for normal blood pressure. Nat Med. 2015; 21(9): 1048–1053, doi: 10.1038/nm.3920.
49. Egom EE. BNP and heart failure: preclinical and clinical trial data. J Cardiovasc Transl Res. 2015; 8(3): 149–157, doi: 10.1007/s12265-015-9619-3, indexed in Pubmed: 25771949.
50. Korostyshevskaya IM, Maksimov VF, Rudenko NS. C-type natriuretic peptide: what, where and why? Neuro Behav Physiol. 2016; 46(8): 888–894, doi: 10.1007/s11055-016-0328-4.
51. Rahbi H, Narayan H, Jones DJL, et al. The uroguanylin system and human disease. Clin Sci (Lond). 2012; 123(12): 659–668, doi: 10.1042/CS20120021, indexed in Pubmed: 22877138.
52. Valentino MA, Lin JE, Snook AE, et al. A uroguanylin-GUCY2C endocrine axis regulates feeding in mice. J Clin Invest. 2011; 121(9): 3578–3588, doi: 10.1172/JCI57925, indexed in Pubmed: 21865642.
53. Lorenz JN, Nieman M, Sabo J, et al. Uroguanylin knockout mice have increased blood pressure and impaired natriuretic response to enteral NaCl load. J Clin Invest. 2003; 112(8): 1244–1254, doi: 10.1172/jci200318743.
54. Miyazaki T, Otani K, Chiba A, et al. A new secretory peptide of natriuretic peptide family, osteocrin, suppresses the progression of congestive heart failure after myocardial infarction. Circ Res. 2018; 122(5): 742–751, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312624, indexed in Pubmed: 29326144.
55. Cui K, Huang W, Fan J, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide is a superior biomarker to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure patients with preserved ejection fraction. Medicine (Baltimore). 2018; 97(36): e12277, doi: 10.1097/MD.0000000000012277, indexed in Pubmed: 30200170.
56. Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, et al. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. Kardiol Pol. 2013; 71(3): 224–232, doi: 10.5603/KP.2013.0032, indexed in Pubmed: 23575775.
57. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie kardiologii dla Polski. http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Om3bKiL7cEcJ:www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/MPZ_kardiologia_Polska.pdf+&cd=11&hl=en&ct=clnk&gl=pl (February 3, 2020).
58. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides. Heart Fail Clin. 2018; 14(1): 13–25, doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.002, indexed in Pubmed: 29153197.
59. Troughton RW, Richards AM, Yandle TG, et al. The effects of medications on circulating levels of cardiac natriuretic peptides. Ann Med. 2007; 39(4): 242–260, doi: 10.1080/07853890701232057, indexed in Pubmed: 17558597.
60. Ellinor PT, Low AF, Patton KK, et al. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2005; 45(1): 82–86, doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.045, indexed in Pubmed: 15629379.
61. Baba M, Yoshida K, Ieda M. Clinical applications of natriuretic peptides in heart failure and atrial fibrillation. Int J Mol Sci. 2019; 20(11), doi: 10.3390/ijms20112824, indexed in Pubmed: 31185605.
62. Richards M, Di Somma S, Mueller C, et al. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure). JACC Heart Fail. 2013; 1(3): 192–199, doi: 10.1016/j.jchf.2013.02.004, indexed in Pubmed: 24621869.
63. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. J Am Coll Cardiol. 2005; 46(5): 838–844, doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.057, indexed in Pubmed: 16139134.
64. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med.

2011; 365(1): 32–43, doi: 10.1056/NEJMoa1100171, indexed in Pubmed: 21732835.
65. Sridharan S, Kini RM, Richards AM. Venom natriuretic peptides guide the design of heart failure therapeutics. Pharmacol Res. 2020; 155: 104687, doi: 10.1016/j.phrs.2020.104687, indexed in Pubmed: 32057893.
66. Costello-Boerrigter LC, Schirger JA, Miller WL, et al. Cenderitide (CD--NP), a novel peptide designed to activate both guanylyl cyclase B and A, activates the second messenger cGMP, suppresses aldosterone, and preserves GFR without reducing blood pressure in a proof-of-concept study in patients with chronic heart failure. BMC Pharmacology. 2011; 11(S1), doi: 10.1186/1471-2210-11-s1-p18.
67. Cannone V, Cabassi A, Volpi R, et al. Jr. Atrial natriuretic peptide: a molecular target of novel therapeutic approaches to cardio-metabolic disease. Int J Mol Sci. 2019; 20(13), doi: 10.3390/ijms20133265, indexed in Pubmed: 31269783.
68. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, et al. TRUE-AHF Investigators. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. N Engl J Med. 2017; 376(20): 1956–1964, doi: 10.1056/NEJMoa1601895, indexed in Pubmed: 28402745.

REVIEW ARTICLE

Folia Cardiologica 2020
tom 15, nr 2, strony 149–159
DOI: 10.5603/FC.2020.0027
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2353–7752

Progress in study on natriuretic peptides

Stanisław Surma[1], Edward Bańkowski[2]

[1]Faculty of Medical Sciences of the Medical University of Silesia in Katowice
[2]Department of Medical Biochemistry of the Medical University of Bialystok

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Surma S, Bańkowski E. Postęp w badaniach nad peptydami natriuretycznymi. Folia Cardiol. 2020; 15(2): 137–148. DOI: 10.5603/FC.2020.0027. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

Natriuretic peptides (NP) are hormones mainly involved in the regulation of water and electrolyte balance and the regulation of cardiovascular function. So far, six classic NP have been described: type A natriuretic peptide, urodilatin, type B natriuretic peptide, type C natriuretic peptide, type D natriuretic peptide and uroguanylin. The family of natriuretic peptides also includes osteocrin and musculin, which have different metabolic activities. NP carry out their biological activities by interacting with three membrane receptors. The bioavailability of these compounds is regulated, among others, by neprilysin. Plasma NP concentrations change during many diseases. The most important of these include heart failure (HF). The guidelines of the European Society of Cardiology indicate that the determination of plasma peptide concentrations is helpful in the diagnosis of HF.

Understanding the physiology of natriuretic peptides has led to the search for new drugs that would mimic their beneficial effects. In addition to the beneficial effects of natriuretic peptides on the cardiovascular system, it has been shown that these compounds are involved in the regulation of many other metabolic processes — among others in the regulation of the center of hunger and satiety in the hypothalamus.

The purpose of this work is to present the definitions, history, mechanisms of natriuretic peptides, as well as their role in human physiology and pathology and to present clinical issues related to these hormones.

Key words: natriuretic peptides, cardiovascular system, heart failure, cardiovascular diseases

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 149–159

Definition of natriuretic peptides

Natriuretic peptides (NP) are oligopeptide hormones mainly involved in the regulation of water and electrolyte balance and the regulation of cardiovascular system. So far, six NPs have been identified in the human body. The family of NP includes atrial natriuretic peptide (ANP), urodilatin (URO; known as renal natriuretic peptide), B-type natriuretic peptide (BNP), C-type natriuretic peptide (CNP), D-type natriuretic peptide (DNP) and uroguanylin [1, 2]. This family also includes osteocrin (OSTN) and musculin, which are not typical NPs but they interact with their receptors [3, 4].

There are tree types of receptors for NP: natriuretic peptide receptor type A (NPR-A) or guanylate cyclase A (GC-A), which binds ANP and BNP and urodilatin; natriuretic peptide receptor type B (NPR-B), which is highly specific for CNP, and natriuretic peptide receptor type C (NPR-C), which interacts with ANP, BNP, URO and CNP [5].

Historical background

The history of NP dates back to 1956, when Kish et al. [6] carried out research with the use of electron microscope and described granules present in atrial cardiomyocytes,

Address for correspondence: Stanisław Surma, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 18, 40–752 Katowice, Poland, e-mail: stanislaw.surma@med.sum.edu.pl

which proved to be similar to granules in endocrine glands. In 1964, Jamieson and Palade found that some atrial cardiomyocytes contained secretory granules [7]. Then, in 1981, de Bold et al. [8] demonstrated that intravenous administration of atrial homogenate to rats clearly increased diuresis and natriuresis and significantly decreased blood pressure. Further works were carried out to isolate a chemical substance from that extract, which was called an atrial natriuretic peptide [8]. ANP was therefore the first NP described. Another NP discovered was BNP, which was first isolated from the brain of pigs by Sudoh in 1988. CNP was another NP discovered by Sudoh in 1990 during the research on pig brain extracts [9]. In 1988, Shultz-Knappe et al. discovered and described URO [10]. The discovery of another NP — DNP, took place in 1992 [11]. Uroguanylin was discovered in rats in 1992, whereas a year later, it was found in opossums [12]. Musculin was discovered by Nishizawa et al. in 2003 [4]. In the same year, OSTN was discovered by Thomas et. al. [3].

Epidemiology of cardiovascular diseases in Poland and worldwide

Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of death in Poland. Mortality from CVD is higher in women. According to the Central Statistical Office (GUS, *Główny Urząd Statystyczny*), in 2015, CVD caused 51% of deaths in women and 41% in men. The data concerning the European population indicate that CVD constituted 42% of all causes of death in men, and 52% in women [13]. Such a high prevalence of these diseases is caused by a number of conditions. First of all, it is worth noting that the prevalence of risk factors of CVD is high. According to the NATPOL 2011 survey, hypercholesterolemia is the most common CVD risk factor in Poland and affects 18 million people (61%) [14]. Secondly, there is little public awareness of CVD and the factors causing these diseases. Study reviews carried out by Surma et al. [15, 16] indicate that this low awareness concerns both young people and adults.

As a result of such a high prevalence of CVD risk factors and CVD themselves, researchers search for laboratory indicators (biomarkers) that would help in the early diagnosis of these conditions and enable more effective treatment. An example of such biomarkers is BNP; the determination of its level is recommended in patients with heart failure (HF) by the European Society of Cardiology (ESC) [17].

Most common NPs

All NPs known so far can be found in the human body. ANP reaches the highest plasma concentration — 10 ± 0.9 pM with a half-life of about 2 minutes. The second most frequent NP is CNP, which is characterized by a plasma concentration of 1.4 ± 0.6 pM and a half-life of about 3 minutes. The B-type natriuretic peptide reaches the plasma concentration of 1 ± 0.7 pM, and its half-life is about 20 minutes [18]. The concentrations of these NP undergo various changes in the course of diseases such as congestive heart failure or chronic renal failure [19]. Urodailatin and DNP are present in plasma in trace amounts [18].

Place of biosynthesis of NP

The biosynthesis of specific NP takes place in different tissues.

Atrial natriuretic peptide is a cyclic polypeptide comprising 28 amino acids. This peptide is mainly secreted by atrial cardiomyocytes. The *ANP* gene is *NPPA (natriuretic peptide precursor A gene*). The NPPA product is a prepro-ANP that undergoes posttranslation modification to pro-ANP, which in turn is stored in the secretory granules of atrial cardiomyocytes. After release from the cell, proANP undergoes proteolysis with the help of corrin (a serine protease), which results in biologically active ANP. The aforementioned corrin splits the so-called N-terminal proatrial natriuretic peptide (NT-proANP) [20]. NT-proANP produces three other biologically active peptides: long acting natriuretic peptide (LANP), kaliuretic peptide and vessel dilator peptide (Figure 1) [21, 22].

The stimulus for the secretion of ANP by atrial cardiomyocytes is the expansion of their walls due to increased pressure and increased frequency of heart contractions, particularly atrial contractions [23]. The release of ANP also increases in cases of hypoxia or hypernatremia, and under the influence of catecholamines, endothelin 1, angiotensin II, vasopressin, tumor necrosis factor alpha (TNF-α), prostaglandin F2α and vitamin D_3. Nitric oxide reduces ANP secretion [18].

Urodilatin is considered to be a renal degradation product in the form of diuretic ANP (it is an ANP homolog that is shorter by 4 amino acids). It is formed in the distal convoluted tubule and the collecting tubule in response to increased blood pressure and volume of extracellular fluid (EFC) [24].

The B-type natriuretic peptide is secreted mainly by ventricular cardiomyocytes and central nervous system (CNS) cells. It is made up of 32 amino acids. The BNP gene found in humans is called *NPPB* (natriuretic peptide precursor B gene). Under the influence of serine protease, preproBNP produces proBNP, which in turn is transformed into biologically active BNP with the help of the corrin enzyme [25]. N-terminal proB-type natriuretic peptide (NT-proBNP) is a by-product of the BNP formation (Figure 2).

A direct stimulator for the secretion of BNP is an increase in the ventricular pressure, which increases the expression of this peptide gene. Under experimental conditions, endothelin 1 has been shown to increase BNP secretion in rat hearts [18]. The BNP catabolism takes place with

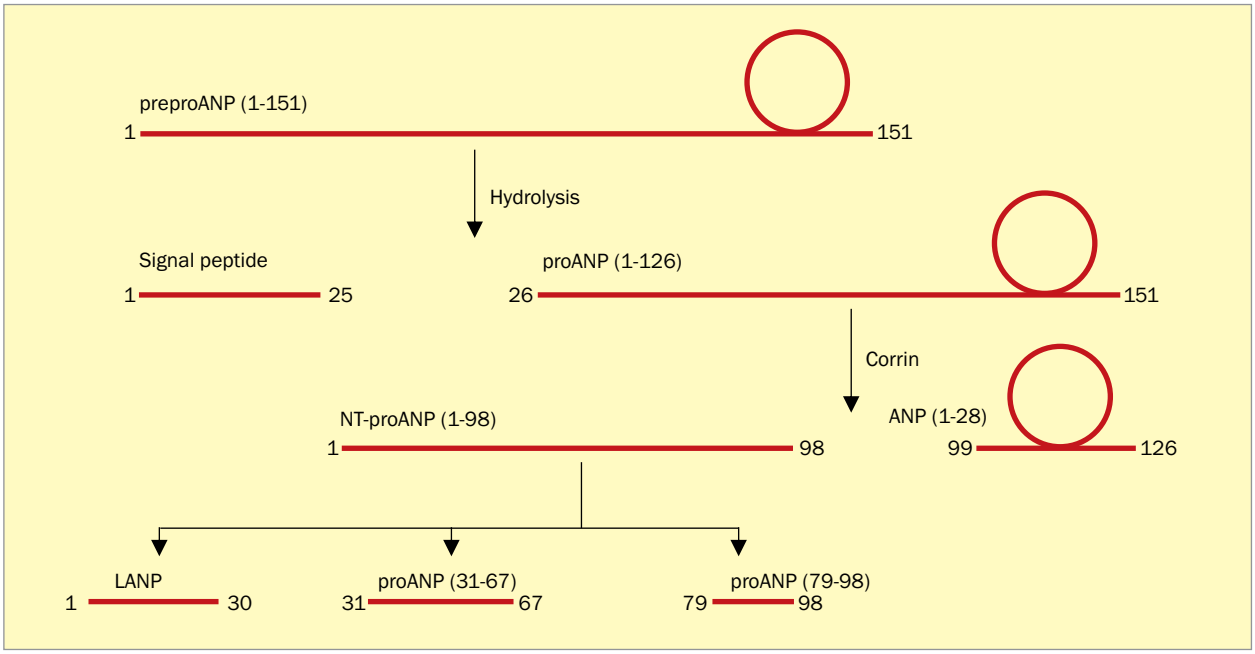


Figure 1. The synthesis of atrial natriuretic peptide (ANP); proANP — proatrial natriuretic peptide; NT-proANP — N-terminal proatrial natriuretic peptide); LANP — long acting natriuretic peptide

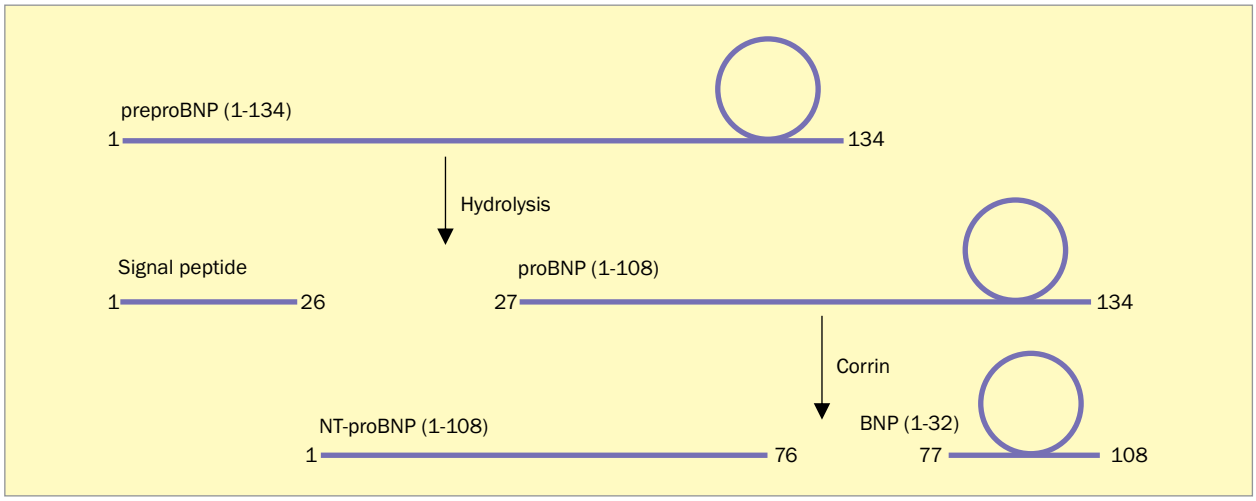


Figure 2. The synthesis of B-type natriuretic peptide (BNP); NT-proBNP — N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

the involvement of enzymes such as dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV), neprilysin, and insulin-degrading enzyme (IDE). Dipeptidyl-peptidase IV degrades also NT-proBNP [26].

The C-type natriuretic peptide is produced by the CNS, endothelium, heart, kidneys, and suprarenal gland cells and chondrocytes [27]. Originally it is formed as preproCNP, which is converted to proCNP by the serine protease. The intracellular enzyme furin (an endopeptidase) then cleaves the N-terminal pro-C-type natriuretic peptide (NT-proCNP), resulting in the formation of biologically active CNP 1-53. In some tissues, the CNP 1-53 is transformed into CNP 1-22. Both forms of CNP are biologically active, but differ in their location: CNP 1-53 occurs mainly in the brain, endothelial cells and the heart, while CNP 1-22 occurs in plasma and cerebrospinal fluid [19] (Figure 3).

The main factor stimulating the release of CNP by endothelial cells is the so-called shear stress, which is a sudden change in arterial pressure. Under experimental conditions, an increased release of CNP by endothelial cells is observed under the influence of bradykinin, TNF-α, interleukin 1-alpha, interleukin 1-beta, lipopolysaccharides as well as ANP and BNP [18, 19].

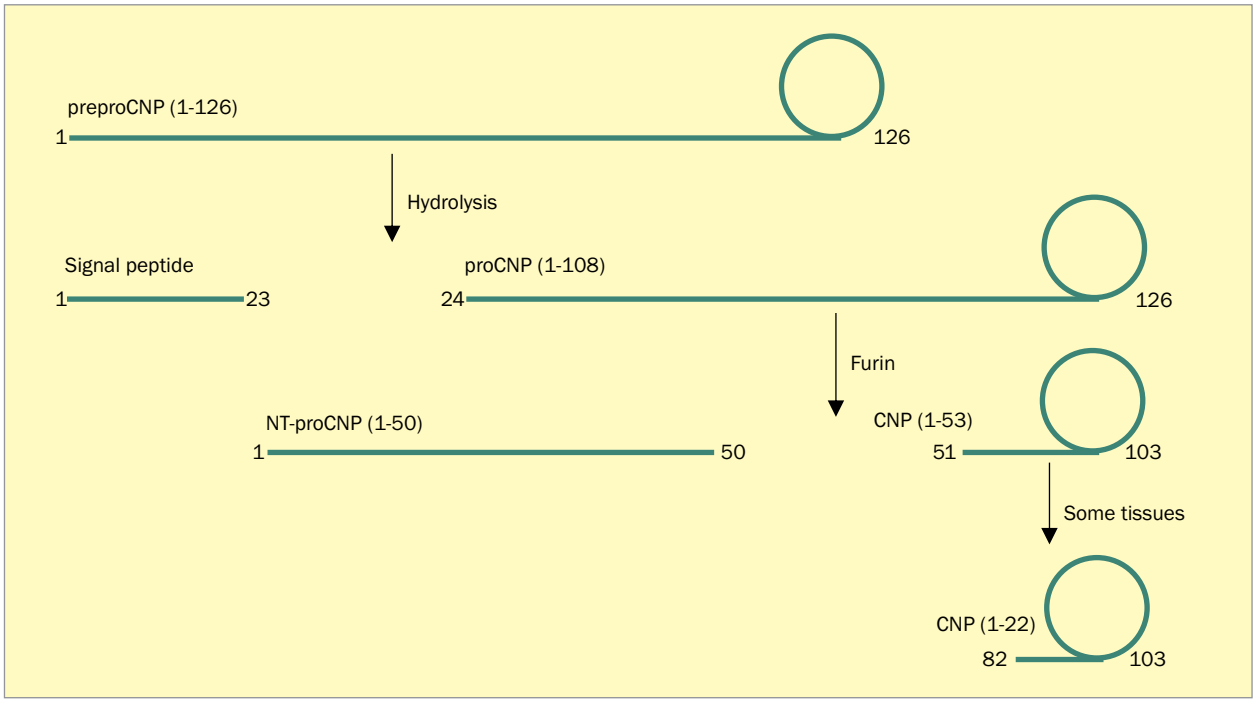


Figure 3. The synthesis of C-type natriuretic peptide (CNP); NT-proCNP — N-terminal pro-C-type natriuretic peptide

Table 1. The characteristics of natriuretic peptide receptors (based on [18, 19, 30])

Characteristics	NPR-A	NPR-B	NPR-C
Receptor type	GC-coupled membrane receptor	GC-coupled membrane receptor	Membrane receptor
NP affinity	ANP ≥ BNP >> CNP	CNP >> ANP ≥ BNP	ANP ≥ CNP > BNP
Location	Kidneys, suprarenal gland, brain, heart, blood vessels, smooth muscles, lungs, intestines, adipose tissue	Kidneys, suprarenal gland, brain, heart, large blood vessels, smooth muscles, lungs, chondrocytes, skin, uterus	Most tissues
Function	Vasodilatation, natriuresis, reduction of aldosterone synthesis	Regulation of neurohormones	Removal of circulating NPs and control of local NP effects

NPR-A — natriuretic peptide receptor type A; NPR-B — natriuretic peptide receptor type B; NPR-C — natriuretic peptide receptor type C; GC — guanylate cyclase; ANP — atrial natriuretic peptide; BNP — B-type natriuretic peptide; CNP — C-type natriuretic peptide; NP — natriuretic peptides

The D-type natriuretic peptide occurs in trace amounts in the human body in the myocardium and blood plasma [28].

Uroguanylin in the form of prouroguanylin is mainly synthesized by enterocytes. The main stimulus for its secretion is the consumption of foods containing sodium [29].

Osteocrin and musculin are secreted by bone cells (osteoblasts and young osteocytes) and skeletal muscle cells [3, 4].

The NP action mechanism

Natriuretic peptides function through interaction with membrane receptors. Thus far, three types of NP receptors have been identified and described (Table 1) [18, 19, 30].

The NPR-A and NPR-B are membrane receptors consisting of an extracellular domain combining NP, a transmembrane domain and an intracellular domain that activates the guanylate cyclase (GC). The cyclic guanosine monophosphate (cGMP) which is produced as a result of the GC function is a secondary messenger that activates *protein* kinase G (PKG). The PKG stimulation leads to the activation of biochemical pathways, which result in the regulation of cardiovascular system functioning. The NPR-C receptor, which is not associated with GC, is responsible for NP internalization and degradation NP inside the cell (in the lysosome). NP degradation is also catalysed by neutral endopeptidase (NEP, neprilysin), which is dissolved in plasma and bound to the cell membrane. NEP is subject to various regulatory mechanisms

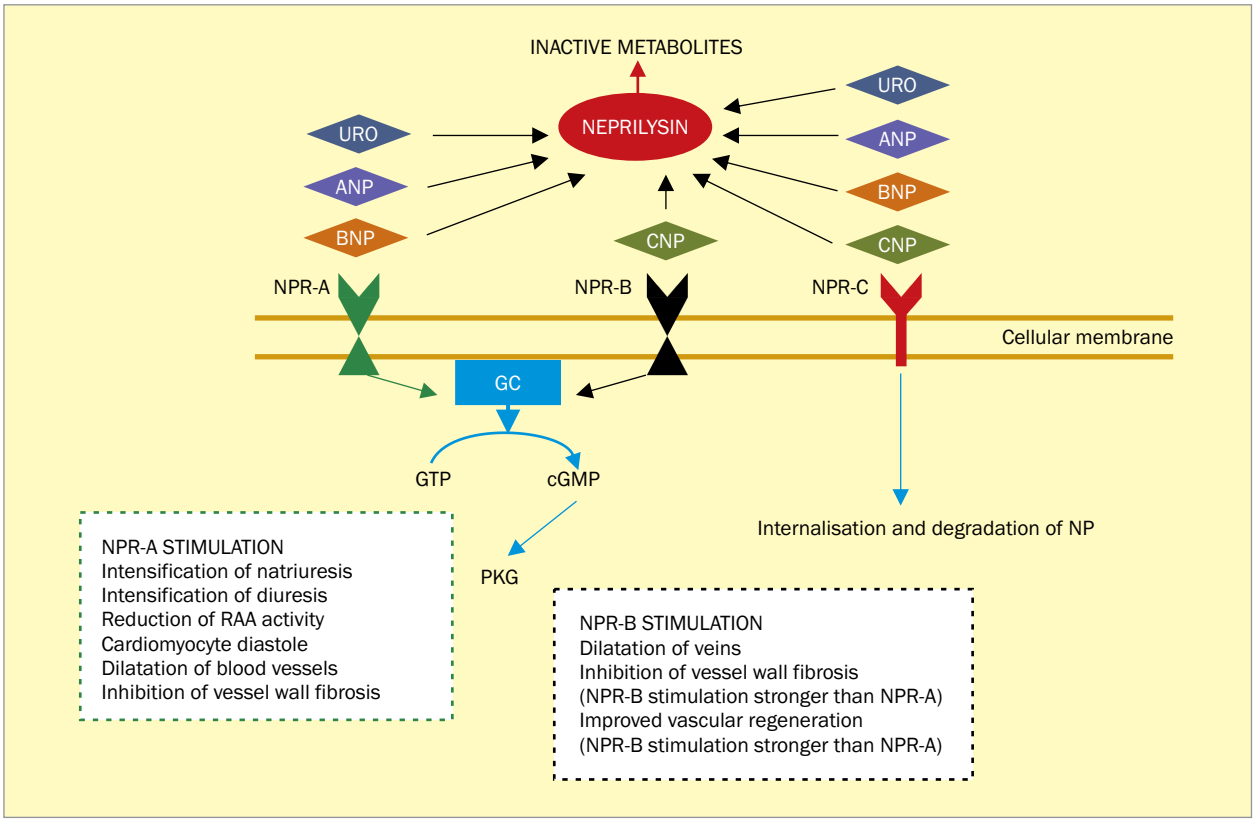


Figure 4. Natriuretic peptides action mechanism; URO — urodilatin; ANP — atrial natriuretic peptide; BNP — B-type natriuretic peptide; CNP — C-type natriuretic peptide; NPR-A — natriuretic peptide receptor type A; NPR-B — natriuretic peptide receptor type B; NPR-C — natriuretic peptide receptor type C; GC — guanylate cyclase; GTP — guanosine triphosphate; cGMP — cyclic guanosine monophosphate; PKG — protein kinase G; NP — natriuretic peptides; RAA — the renin–angiotensin–aldosterone system

— among others, it is inhibited by an increased concentration of BNP in plasma. Beside the NP catabolism, NEP is also involved in the metabolism of such compounds as endothelin 1, bradykinin, adrenomedullin and substance P [23]. Importantly, NEP also catalyzes the angiotensin I and angiotensin 1-9 transformation reaction into angiotensin 1-7. Angiotensin 1-7, through the Mas receptor, improves the functioning of the cardiovascular system [26].

The NPR-C receptor and NEP are therefore involved in regulating the NP bioavailability. Natriuretic peptides are compounds acting in the paracrine or endocrine mechanisms. Their effect is that they regulate the volume of ECF and blood pressure by increasing natriuresis and diuresis, and inhibit the renin-angiotensin-aldosterone system (RAA), the activity of the sympathetic nervous system, and the secretion of the antidiuretic hormone (ADH) and the adrenocorticotropic hormone, (ACTH) as well as reduce thirst and vasodilation [30]. The NP action mechanism and metabolism is presented in Figure 4.

The NP importance for human physiology and pathology

The NP discovery led to the development of knowledge on the functioning of the cardiovascular system. The NP abnormalities were initially linked with two conditions — hypertension and HF [31, 32]. Further research into the NP biochemistry and physiology have led to recognition of subsequent molecular mechanisms of their action and facilitated learning more about the pathogenesis of other CVDs [33, 34].

Atrial natriuretic peptide and URO

The action of ANP is multidirectional and mainly concerns the regulation of cardiovascular and renal functions. In the cardiovascular system, ANP regulates the response from baroreceptors and reduces the stimulation of the sympathetic nervous system. Moreover, the effect of ANP is the relaxation of smooth muscles of blood vessels due to increased activity of nitric oxide synthase which is dependent

on calcium ions and calmodulin. By increasing endothelial permeability, ANP regulates the volume of intracellular fluid. It has been proven recently that ANP reduces myocardial hypertrophy. It also reduces its fibrosis [34]. In kidneys, ANP leads to increased diuresis and natriuresis. To achieve these results, ANP affects many factors. By increasing the permeability of glomerular vessels, as it is well known, ANP increases the glomerular filtration rate (GFR). The A-type natriuretic peptide reduces the effects of the RAA system by reducing the Na^+/K^+ ATPase membrane activity, reducing the Na^+-K^+-$2Cl^-$ cotransporter (NKCC2) activity in the ascending limb of the loop of Henle and reducing the activity of the cyclic nucleotide-gated cation channels (CNGC) and the epithelial sodium channels (ENaC), as well as transient potential receptor cation channel subfamily V member 4 (TRPV4) in the renal collecting tubule [34, 35]. The reduced effects of aldosterone may also result from the fact that ANP reduces the secretion of ACTH by the pituitary gland, which to some, limited extent, stimulates the secretion of this mineralocorticoid by the glomerular layer of the adrenal cortex [36]. Increased diuresis also results from decreased ADH secretion by the posterior pituitary lobe [37].

It has been proven in experimental studies that the lack of ANP (*NPPA*) or NPR-A gene leads to hypertension and is associated with myocardial hypertrophy, which is independent of blood pressure levels [38]. Moreover, it has been demonstrated that the lack of NPR-A leads to sodium sensitive hypertension, while the duplication of this gene results in protection against the high salt content diet [39, 40]. Natriuretic peptides control the lipid metabolism through the antilipolytic effect [41]. It is worth noting that they promote the biogenesis of mitochondria in adipocytes and "browning" of white adipocytes [42]. The aforementioned antilipolytic effect is associated with a reduction in the activity of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) by ANP [43], which is responsible for the degradation of low-density lipoprotein receptor (LDL-R) in hepatocytes [44]. By reducing the PCSK9 activity, the atrial natriuretic peptide, leads to an increase in the number of LDL receptors on the hepatocyte membrane surface, which results in a more efficient capture of circulating LDL [45]. A similar strategy of action has been demonstrated by new normolipemic medicines, such as evolocumab and alirocumab [46]. In the future, interest may shift to the observations of patients using AT_1 receptor antagonists for angiotensin II receptor and neprilysin inhibitor [angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)] in the context of LDL fraction cholesterol plasma concentration [47].

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 6 (PCSK6) is a serine prosthesis. The *PCSK6* gene mutation leads to sodium-dependent hypertension. This protease serves a corrin activator. Corrin is a transmembrane serine protease involved in the ANP activation. In cardiomyocytes, the precursor form of ANP — pro-ANP — is cleaved by corrin to produce ANP. Experimental studies have shown that the use of benzamidine (PCSK6 inhibitor) leads to the inhibition of corrin activation. A secondary deficiency of the biologically ANP results in increased natremia and blood pressure [48].

Urodailatin participates in water and electrolyte management. Unlike ANP, it has a purely paracrine mechanism. When blood pressure and volume increase, URO increases diuresis by increasing blood flow through the kidneys [27].

B-type natriuretic peptide

The physiological function of BNP is not as well examined as that of ANP. The results of the research indicate that BNP is involved in reducing the production and accumulation of collagen, thereby reducing fibrosis and ventricular wall remodeling. In addition, BNP has a diastolic effect on ventricular cardiomyocytes. Similarly to ANP, BNP reduces the activity of RAA by limiting vasoconstriction, as well as sodium and water retention in the kidneys [49].

C-type natriuretic peptide

The effect of this NP on the cardiovascular system is relatively little known. It causes both paracrine and endocrine effects. The main physiological function of CNP is to stimulate the development of long bones by affecting the chondrocyte functions. It has been proven that genetic defects associated with the CNP gene result in dwarfism. An increased expression of the CNP gene leads to skeletal hypertrophy [18, 19].

The diuretic effect caused by CNP is small despite the fact that the NPR-B receptors are located in the kidneys. CNP has a much more significant impact on the cardiovascular system. By reducing proliferation, fibrosis, collagen synthesis and multiplication of fibroblasts and myocytes, this peptide also has a significant role in the regeneration of vascular endothelial cells. It has also been shown that CNP has antiplatelet properties. Through the NPR-C receptor, it reduces platelet aggregation [50].

D-type natriuretic peptide

Due to trace amounts of DNP in the human body, its physiological function is not fully understood [18].

Uroguanylin

Uroguanylin is an NP involved in many physiological processes. This peptide uses both the endocrine and paracrine mechanisms. The secreted uroguanylin enters the kidneys through the blood stream, where it intensifies natriuresis in a GC-dependent and GC-independent mechanisms. The results of recent years' research also suggest that uroguanylin has been involved in regulating appetite by interacting with the GUCY2C receptor in the hypothalamus. The effect of uroguanylin in the hypothalamus is the feeling of satiation [51, 52]. The results of experimental studies

on mice without the uroguanylin gene showed that these animals have significantly higher blood pressure than their wild counterparts, which is associated with reduced renal sodium excretion [53]. The clinical trials provided some evidence suggesting that uroguanylin has an influence on HF and renal failure [51].

Osteocrin and musculin

Osteocrin and musculin are not directly involved in water and electrolyte management. Osteocrin is involved in the vitamin D_3 management, while musculin is involved in glucose metabolism [3, 4]. Experimental studies have shown that OSTN reduces the concentration of osteocalcin and alkaline phosphatase, contributing to the reduction of bone mineralisation. Vitamin D_3 reduces the OSTN gene expression [54]. It has been demonstrated that OSTN, when combined with NPR-C, increases the NP bioavailability, which may limit the HF deterioration following a myocardial infarction [54]. In obese mice, an increase in musculin plasma concentration has been observed. Musculin reduces the insulin action, which may lead to the development of insulin resistance of tissues [4].

Reports from recent years indicate an important role of NP in cardiovascular system remodelling. The cellular effects of natriuretic peptides affect both myocardial and vascular cells and include processes such as proliferation, angiogenesis, apoptosis, fibrosis and inflammation of these cells [1].

Natriuretic peptides in cardiac diagnostics

The atrial natriuretic peptide, due to its shorter half-life and higher lability compared to BNP, is not routinely used as a HF biomarker. The recently described mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) is more stable and may turn out to be a more promising biomarker than ANP [55]. It is created when preproANP is converted into ANP. At present, MR-proANP measurement in plasma is treated on a par with the BNP and NT-proBNP determination on the list of biomarkers whose determination is recommended by ESC [17].

Numerous studies have shown that BNP and NT-proBNP concentrations have diagnostic and prognostic value in HF, therefore the latest ESC guidelines recommend BNP and NT-proBNP determinations in patients with suspected HF. It is worth mentioning that HF is a chronic disease, resulting in serious prognosis as well as social and economic consequences. In Poland, 600–700 thousand people suffer from HF. Its incidence in the general population is about 2.6% [56, 57].

Depending on the clinical symptoms and plasma concentrations of BNP and NT-proBNP, additional tests are recommended. It is important to remember about other clinical settings in which there are changes in NP plasma concentrations (Table 2) [58, 59].

Table 2. Clinical situations affecting plasma concentrations of natriuretic peptides (NP) (based on [58, 59])

Factors increasing NP plasma concentration other than heart failure
Old age
Left ventricular dysfunction
Valvular defects (aortic stenosis, mitral regurgitation)
Atrial fibrillation
Arterial hypertension
Kidney failure
Acute coronary syndromes
Lung diseases
Cardiogenic syncope
Pulmonary embolism
Diseases with elevated cardiac output, such as hyperthyroidism
Medicines: • digitalis glycosides • acetylsalicylic acid
Factors reducing NP plasma concentration
Overweight and obesity
Cardiac tamponade
Constrictive pericarditis
Sudden pulmonary oedema
Medicines: • diuretics • ACE inhibitors • allopurinol • amiodaron • sympathetic mimetic amines • vasodilators • statins (not quite proven) • β-adrenolytics (at the beginning of therapy, chronic use increases concentration)

ACE — angiotensin-converting enzyme

In the absence of HF symptoms with concurrent BNP plasma concentration higher than or equal to 35 pg/mL and NT-proBNP higher than or equal to 125 ng/mL, the ESC guidelines indicate the need for an echocardiography. BNP and NT-proBNP concentrations are also therapeutically relevant. In patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction who use β-adrenolytic and angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE), an aldosterone antagonist (spironolactone, eplerenone) should be added if the plasma concentration of BNP exceeds 250 pg/mL or NT-proBNP is over 500 pg/mL in men and over 750 pg/mL in women. The ESC guidelines indicate that in the situation of persisting HF symptoms in patients treated with β-adrenolytic, ACE inhibitor and aldosterone antagonist, sakubitril/valsartan should be included instead of ACE inhibitor. The determination of BNP and

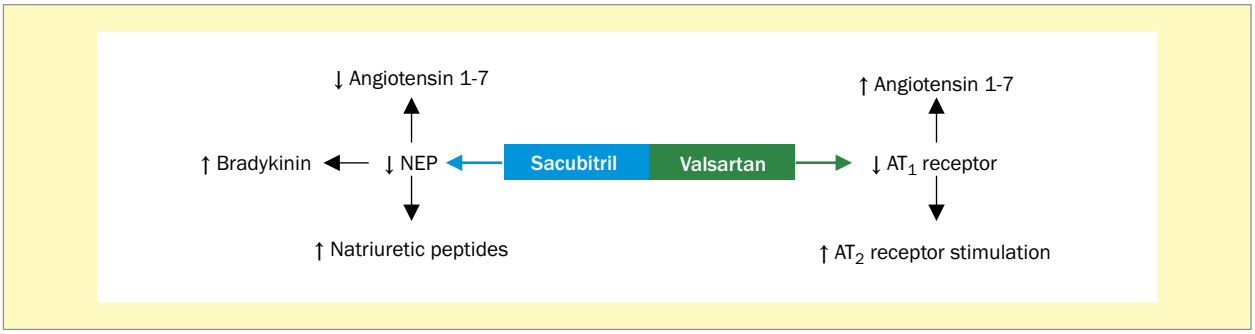


Figure 5. Mechanism of action of sacubitril and valsartan; NEP — neprilysin

NT-proBNP concentrations is also recommended in the diagnostic algorithm for acute HF. In patients with dyspnea and suspected acute HF, in whom BNP concentration is lower than 100 pg/mL, NT-proBNP lower than 300 pg/mL and MR-proANP lower than 120 pg/mL, the diagnosis of this condition is unlikely [17, 37].

It is also worth mentioning that low concentrations of NT-proBNP and BNP in patients with HF indicate the improvement of heart function thanks to the interventions undertaken. Heart failure is often associated with atrial fibrillation, which itself occurs with higher BNP plasma concentrations [60, 61]. It happens that the BNP value does not differ between patients with HF and atrial fibrillation and patients with HF without atrial fibrillation [62]. In clinical practice, higher plasma concentrations of BNP should be taken into account to improve the specificity and probability of proper HF diagnosis in a person with atrial fibrillation [63].

BNP and NT-proBNP plasma concentrations may also be used in the assessment of the risk of death due to HF (BCN Bio-HF, Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator) [17, 61].

Natriuretic peptides as drugs

The beneficial effects of NPs resulted in the testing of these agents as potential drugs in CVD therapy. Nesiritide is a recombinant human BNP. This drug alleviates symptoms associated with pulmonary stasis and dilates arterial and venous vessels, reducing preload. It has been demonstrated that nesiritide combined with conventional diuretic treatment results in significant decrease in dyspnea [64]. The indication for the use of nesiritide is exacerbation of congestive HF with symptoms of dyspnea at rest or during low activity (NYHA class III–IV). In the United States, nesiritide has been approved for the treatment of acute decompensated HF since 2001. Human recombinant ANP (carperetide) is also used in acute HF. A significant problem in the use of carperetide is the necessity of its continuous infusion due to short half-life [65]. The combination of CNP and 15-amino acid C-terminal fragment of DNP (cenderitide) is resistant to enzymatic degradation [66]. An analogue of ANP (MANP), a 40-amino acid peptide with 12-amino acid carboxylic end extension of ANP, is being developed [36]; MANP is more resistant to degradation than endogenous ANP. This compound has been studied under both experimental and clinical conditions, obtaining the evidence of antihypertensive effect. Further studies on the safety of therapy and other beneficial effects of MANP are underway [67]. It is worth mentioning that in phase I and II clinical trials the beneficial effects of synthetic URO (ularitide) were confirmed [68].

Recombinant human NPs are currently not registred in Poland.

The knowledge of the effects of NP led to the development of ARNI, a drug which is a combination of NEP inhibitor (sacubitril) and angiotensin II type 1 receptor inhibitor (valsartan). Decreasing NEP activity results, on the one hand, in increased bioavailability of NP and, on the other hand, reduces the amount of angiotensin 1-7. Valsartan, in turn, reduces the AT_1 receptor activity, increases the amount of angiotensin 1-7 produced and increases the AT_2 receptor stimulation (Figure 5) [17, 41]. The indication for the use of ARNI is symptomatic, chronic HF with reduced ejection fraction.

Currently, a preparation containing sacubitril and valsartan in one tablet is available in Poland.

Valentino et al. suggest [51] that in the future uroguanylin may be used in obesity treatment.

Summary

Understanding the mechanisms of NP in recent years has led to the recognition of these peptide hormones as an important system regulating the functioning of the cardiovascular system and water and electrolyte management. These compounds intensify diuresis and natriuresis and dilate blood vessels. Moreover, the study revealed other beneficial effects of NP, such as reduction of fibrosis and cell proliferation. New drugs used in the CVD, such as ARNI, increase the bioavailability of NP. Recombinant NPs were synthetized for use in CVD therapy.

In HF laboratory diagnostics BNP and ANP are used as the most important NPs.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Rubattu S, Volpe M. Natriuretic peptides in the cardiovascular system: multifaceted roles in physiology, pathology and therapeutics. Int J Mol Sci. 2019; 20(16), doi: 10.3390/ijms20163991, indexed in Pubmed: 31426320.
2. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med. 1998; 339(5): 321–328, doi: 10.1056/NEJM199807303390507, indexed in Pubmed: 9682046.
3. Thomas G, Moffatt P, Salois P, et al. Osteocrin, a novel bone-specific secreted protein that modulates the osteoblast phenotype. J Biol Chem. 2003; 278(50): 50563–50571, doi: 10.1074/jbc.M307310200, indexed in Pubmed: 14523025.
4. Nishizawa H, Matsuda M, Yamada Y, et al. Musclin, a novel skeletal muscle-derived secretory factor. J Biol Chem. 2004; 279(19): 19391–19395, doi: 10.1074/jbc.C400066200, indexed in Pubmed: 15044443.
5. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. Endocr Rev. 2006; 27(1): 47–72, doi: 10.1210/er.2005-0014, indexed in Pubmed: 16291870.
6. Kish B. Electron microscopy af the atrium of the heart. Exp Med Surg. 1956; 14: 99.
7. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cels. J Cell Biol. 1964; 23: 151–172, doi: 10.1083/jcb.23.1.151, indexed in Pubmed: 14228508.
8. Genest J, de Bold AJ, Borenstein HB, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci. 1981; 28(1): 89–94, doi: 10.1016/0024-3205(81)90370-2, indexed in Pubmed: 7219045.
9. Lumsden NG, Khambata RS, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. Curr Pharm Des. 2010; 16(37): 4080–4088, doi: 10.2174/138161210794519237, indexed in Pubmed: 21247399.
10. Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F, et al. Isolation and structural analysis of. Klin Wochenschr. 1988; 66(17): 752–759, doi: 10.1007/bf01726570, indexed in Pubmed: 2972874.
11. Schweitz H, Vigne P, Moinier D, et al. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (Dendroaspis angusticeps). J Biol Chem. 1992; 267(20): 13928–13932, indexed in Pubmed: 1352773.
12. Yuge S. Chapter 23 – Guanylin family. In: Takei Y, Ando H, Tsutsui K, Hikaku N, Gakkai N. ed. Handbook of hormones: comparative endocrinology for basic and clinical research. Academic Press, Oxford 2016: 195–196.
13. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. Eur Heart J. 2013; 34(39): 3028–3034, doi: 10.1093/eurheartj/eht356, indexed in Pubmed: 24014390.
14. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, et al. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. Kardiol Pol. 2016; 74(3): 213–223, doi: 10.5603/KP.2016.0029, indexed in Pubmed: 27004543.
15. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. [Awareness of selected risk factors for cardiovascular disease in the young population] [Article in Polish]. Choroby Serca i Naczyń. 2017; 14(4): 186.
16. Surma St, Szyndler A, Narkiewicz K. [Awareness of hypertension and other risk factors for cardiovascular disease in the adult population] [Article in Polish]. Choroby Serca i Naczyń. 2018; 15(1): 14–22.
17. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. [2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure] [Article in Polish]. Kardiol Pol. 2016; 74(10): 1037–1147, doi: 10.5603/kp.2016.0141.
18. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. J Cardiol. 2011; 57(2): 131–140, doi: 10.1016/j.jjcc.2011.01.002, indexed in Pubmed: 21296556.
19. Jerczyńska H, Pawłowska Z. Peptydy natriuretyczne — ich receptory i rola w układzie krążenia. Post Bioch. 2007; 54: 35–42.
20. Kerkelä R, Ulvila J, Magga J. Natriuretic peptides in the regulation of cardiovascular physiology and metabolic events. J Am Heart Assoc. 2015; 4(10): e002423, doi: 10.1161/JAHA.115.002423, indexed in Pubmed: 26508744.
21. Vesely DL, Perez-Lamboy GI, Schocken DD. Long-acting natriuretic peptide, vessel dilator, and kaliuretic peptide enhance the urinary excretion rate of beta2-microglobulin. Metabolism. 2000; 49(12): 1592–1597, doi: 10.1053/meta.2000.18557, indexed in Pubmed: 11145122.
22. Chen HH, Burnett JC. Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure. Curr Cardiol Rep. 2000; 2(3): 198–205, doi: 10.1007/s11886-000-0069-3, indexed in Pubmed: 10980893.
23. Volpe M, Tocci G, Battistoni A, et al. Angiotensin II receptor blocker neprilysin inhibitor (ARNI): new avenues in cardiovascular therapy. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2015; 22(3): 241–246, doi: 10.1007/s40292-015-0112-5, indexed in Pubmed: 26100410.
24. Stryjewski P, Nessler B, Cubera K, et al. Peptydy natriuretyczne. Historia odkrycia, budowa chemiczna, mechanizmdziałania oraz metabolizm. Podstawy zastosowania diagnostycznego i leczniczego. Przegl Lek. 2013; 70: 463–467.
25. Szabó G. Biology of the B-type natriuretic peptide: structure, synthesis and processing. Biochem Anal Biochem. 2012; 1(8): 1000e129, doi: 10.4172/2161-1009.1000e129.
26. Favresse J, Gruson D. Natriuretic peptides: degradation, circulating forms, dosages and new therapeutic approaches. Ann Biol Clin (Paris). 2017; 75(3): 259–267, doi: 10.1684/abc.2017.1235, indexed in Pubmed: 28446390.
27. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, et al. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. Handb Exp Pharmacol. 2009(191): 341–366, doi: 10.1007/978-3-540-68964-5_15, indexed in Pubmed: 19089336.
28. Pandit K, Mukhopadhyay P, Ghosh S, et al. Natriuretic peptides: diagnostic and therapeutic use. Indian J Endocrinol Metab. 2011; 15(Suppl 4): S345–S353, doi: 10.4103/2230-8210.86978, indexed in Pubmed: 22145138.
29. Rahbi H, Narayan H, Jones DJL, et al. The uroguanylin system and human disease. Clin Sci (Lond). 2012; 123(12): 659–668, doi: 10.1042/CS20120021, indexed in Pubmed: 22877138.
30. Mannu G, Bhalerao A. Advances in the mechanism of action of natriuretic peptides at a cellular level. BJMMR. 2015; 9(11): 1–15, doi: 10.9734/bjmmr/2015/19325.

31. Rubattu S, Sciarretta S, Valenti V, et al. Natriuretic peptides: an update on bioactivity, potential therapeutic use, and implication in cardiovascular diseases. Am J Hypertens. 2008; 21(7): 733–741, doi: 10.1038/ajh.2008.174, indexed in Pubmed: 18464748.
32. Volpe M, Rubattu S, Burnett J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. Eur Heart J. 2014; 35(7): 419–425, doi: 10.1093/eurheartj/eht466, indexed in Pubmed: 24227810.
33. Das BB, Solinger R. Role of natriuretic peptide family in cardiovascular medicine. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2009; 7(1): 29–42, doi: 10.2174/187152509787047630, indexed in Pubmed: 19149542.
34. Kario K. The sacubitril/valsartan, a first-in-class, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): potential uses in hypertension, heart failure, and beyond. Curr Cardiol Rep. 2018; 20(1): 5, doi: 10.1007/s11886-018-0944-4, indexed in Pubmed: 29374807.
35. Surma S, Adamczak M, Więcek A. Hiponatremia spowodowana tiazydowymi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi. Terapia. 2019; 10(381): 4–10.
36. Demiralay C, Wiedermann K. Influence of exogenous atrial natriuretic peptide on the noctural hypothalamic-pituary-adrenal axis and sleep i healthy men. Psych Neur Endo. 2010; 10: 1438–1445.
37. Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E. ed. Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018.
38. Forte M, Madonna M, Schiavon S, et al. Cardiovascular pleiotropic effects of natriuretic peptides. Int J Mol Sci. 2019; 20(16), doi: 10.3390/ijms20163874, indexed in Pubmed: 31398927.
39. Gojowy D, Więcek A. Co nowego w patogenezie nadciśnienia sodozależnego? In: Więcek A. ed. Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019: 15–21.
40. Pandey KN. Genetic ablation and guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor-A: impact on the pathophysiology of cardiovascular dysfunction. Int J Mol Sci. 2019; 20(16), doi: 10.3390/ijms20163946, indexed in Pubmed: 31416126.
41. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. J Clin Invest. 2012; 122(3): 1022–1036, doi: 10.1172/JCI59701, indexed in Pubmed: 22307324.
42. Bordicchia M, Spannella F, Ferretti G, et al. PCSK9 is expressed in human visceral adipose tissue and regulated by insulin and cardiac natriuretic peptides. Int J Mol Sci. 2019; 20(2), doi: 10.3390/ijms20020245, indexed in Pubmed: 30634533.
43. Lagace TA. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. Curr Opin Lipidol. 2014; 25(5): 387–393, doi: 10.1097/MOL.0000000000000114, indexed in Pubmed: 25110901.
44. Urban D, Pöss J, Böhm M, et al. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(16): 1401–1408, doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.056, indexed in Pubmed: 23973703.
45. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017; 376(18): 1713–1722, doi: 10.1056/NEJMoa1615664, indexed in Pubmed: 28304224.
46. Tomlinson B, Hu M, Zhang Y, et al. Alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia. Expert Opin Biol Ther. 2017; 17(5): 633–643, doi: 10.1080/14712598.2017.1305354, indexed in Pubmed: 28277798.
47. Ibrahim NE, McCarthy CP, Shrestha S, et al. Effect of neprilysin inhibition on various natriuretic peptide assays. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(11): 1273–1284, doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.063, indexed in Pubmed: 30898202.
48. Chen S, Cao P, Dong N, et al. PCSK6-mediated corin activation is essential for normal blood pressure. Nat Med. 2015; 21(9): 1048–1053, doi: 10.1038/nm.3920.
49. Egom EE. BNP and heart failure: preclinical and clinical trial data. J Cardiovasc Transl Res. 2015; 8(3): 149–157, doi: 10.1007/s12265-015-9619-3, indexed in Pubmed: 25771949.
50. Korostyshevskaya IM, Maksimov VF, Rudenko NS. C-type natriuretic peptide: what, where and why? Neuro Behav Physiol. 2016; 46(8): 888–894, doi: 10.1007/s11055-016-0328-4.
51. Rahbi H, Narayan H, Jones DJL, et al. The uroguanylin system and human disease. Clin Sci (Lond). 2012; 123(12): 659–668, doi: 10.1042/CS20120021, indexed in Pubmed: 22877138.
52. Valentino MA, Lin JE, Snook AE, et al. A uroguanylin-GUCY2C endocrine axis regulates feeding in mice. J Clin Invest. 2011; 121(9): 3578–3588, doi: 10.1172/JCI57925, indexed in Pubmed: 21865642.
53. Lorenz JN, Nieman M, Sabo J, et al. Uroguanylin knockout mice have increased blood pressure and impaired natriuretic response to enteral NaCl load. J Clin Invest. 2003; 112(8): 1244–1254, doi: 10.1172/jci200318743.
54. Miyazaki T, Otani K, Chiba A, et al. A new secretory peptide of natriuretic peptide family, osteocrin, suppresses the progression of congestive heart failure after myocardial infarction. Circ Res. 2018; 122(5): 742–751, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312624, indexed in Pubmed: 29326144.
55. Cui K, Huang W, Fan J, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide is a superior biomarker to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure patients with preserved ejection fraction. Medicine (Baltimore). 2018; 97(36): e12277, doi: 10.1097/MD.0000000000012277, indexed in Pubmed: 30200170.
56. Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, et al. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. Kardiol Pol. 2013; 71(3): 224–232, doi: 10.5603/KP.2013.0032, indexed in Pubmed: 23575775.
57. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie kardiologii dla Polski. http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:0m3bKiL7cEcJ:www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/MPZ_kardiologia_Polska.pdf+&cd=11&hl=en&ct=clnk&gl=pl (February 3, 2020).
58. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides. Heart Fail Clin. 2018; 14(1): 13–25, doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.002, indexed in Pubmed: 29153197.
59. Troughton RW, Richards AM, Yandle TG, et al. The effects of medications on circulating levels of cardiac natriuretic peptides. Ann Med. 2007; 39(4): 242–260, doi: 10.1080/07853890701232057, indexed in Pubmed: 17558597.
60. Ellinor PT, Low AF, Patton KK, et al. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2005; 45(1): 82–86, doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.045, indexed in Pubmed: 15629379.
61. Baba M, Yoshida K, Ieda M. Clinical applications of natriuretic peptides in heart failure and atrial fibrillation. Int J Mol Sci. 2019; 20(11), doi: 10.3390/ijms20112824, indexed in Pubmed: 31185605.
62. Richards M, Di Somma S, Mueller C, et al. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in ACute

Heart Failure). JACC Heart Fail. 2013; 1(3): 192–199, doi: 10.1016/j.jchf.2013.02.004, indexed in Pubmed: 24621869.

63. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. J Am Coll Cardiol. 2005; 46(5): 838–844, doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.057, indexed in Pubmed: 16139134.
64. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011; 365(1): 32–43, doi: 10.1056/NEJMoa1100171, indexed in Pubmed: 21732835.
65. Sridharan S, Kini RM, Richards AM. Venom natriuretic peptides guide the design of heart failure therapeutics. Pharmacol Res. 2020; 155: 104687, doi: 10.1016/j.phrs.2020.104687, indexed in Pubmed: 32057893.
66. Costello-Boerrigter LC, Schirger JA, Miller WL, et al. Cenderitide (CD--NP), a novel peptide designed to activate both guanylyl cyclase B and A, activates the second messenger cGMP, suppresses aldosterone, and preserves GFR without reducing blood pressure in a proof-of-concept study in patients with chronic heart failure. BMC Pharmacology. 2011; 11(S1), doi: 10.1186/1471-2210-11-s1-p18.
67. Cannone V, Cabassi A, Volpi R, et al. Jr. Atrial natriuretic peptide: a molecular target of novel therapeutic approaches to cardio-metabolic disease. Int J Mol Sci. 2019; 20(13), doi: 10.3390/ijms20133265, indexed in Pubmed: 31269783.
68. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, et al. TRUE-AHF Investigators. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. N Engl J Med. 2017; 376(20): 1956–1964, doi: 10.1056/NEJMoa1601895, indexed in Pubmed: 28402745.

Folia Cardiologica 2020
tom 15, nr 1, strony 160–163
DOI: 10.5603/FC.2020.0002
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2353–7752

Pulmonary embolism during pregnancy — still a diagnostic challenge?

Czy zatorowość płucna w okresie ciąży nadal jest wyzwaniem diagnostycznym?

Joanna Pszczoła[1], Kinga Zujko[1], Anna Szpakowicz[2], Anna Tomaszuk-Kazberuk[2]

[1]Students' Research Club, Department of Cardiology, Medical University of Białystok, Poland
[2]Department of Cardiology, Medical University of Białystok, Poland

Abstract

We present the case of a woman in the 11th week of pregnancy who was diagnosed with a pulmonary embolism (PE) and had no thrombosis in ultrasound of the lower extremities. We decided to perform computed tomography pulmonary angiography which showed embolic material in the proximal parts of the pulmonary arteries. After introducing enoxaparin treatment the patient's clinical condition gradually improved. However, the dose had to be adjusted based on anti-Xa level.

Key words: pulmonary embolism, pregnancy, dyspnoea

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 160–163

Introduction

Pulmonary embolism (PE) is a clinical consequence of deep vein thrombosis. It is a great challenge to diagnose it and manage in pregnancy because of many difficulties. Pregnancy is associated with a 2- to 5-times higher risk of developing venous thromboembolism (VTE) [1, 2]. The symptoms of PE are often difficult to identify because of their similarity to signs associated with pregnancy itself. On the other hand, aggressive diagnostic methods and both for pregnant woman and the fetus.

Case report

We present the case of a woman in the 11th week of her second pregnancy who was diagnosed with PE without evidence of thrombosis in ultrasonography of the lower limbs. The 28-year-old patient had been pregnant for the first time four years previously, and this had been terminated in the 37th week by caesarean section for obstetric reasons. On admission, the patient reported shortness of breath of three days' duration, and palpitations. She had a history of hypothyroidism (Hashimoto's disease) and iron deficiency anaemia. On physical examination, tachypnoea was noted, SaO_2 about 90%, heart rate (HR) 110/min, RR 93/55 mm Hg. There were no signs of congestion.

On electrocardiography (ECG), there was sinus rhythm and inverted T waves over inferior and anterior wall (Figure 1). Laboratory tests showed an increased cardiac troponin concentration (0.038 ng/mL, upper normal value 0.024), increased D-dimer (24.488 ng/mL, upper ormal value 500), a moderately elevated C-reactive protein (CRP) concentration, and leukocytosis. These results prompted the performance of an echocardiography scan and a lower extremities ultrasound.

On echocardiography, there was good global systolic function of the left ventricle and indirect features of PE [shortened acceleration time (ACT) with the presence of

Address for correspondence: dr hab. n. med. Anna Szpakowicz, Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Kilińskiego 1, 15–089 Białystok, Poland, e-mail: akodzi@poczta.onet.pl

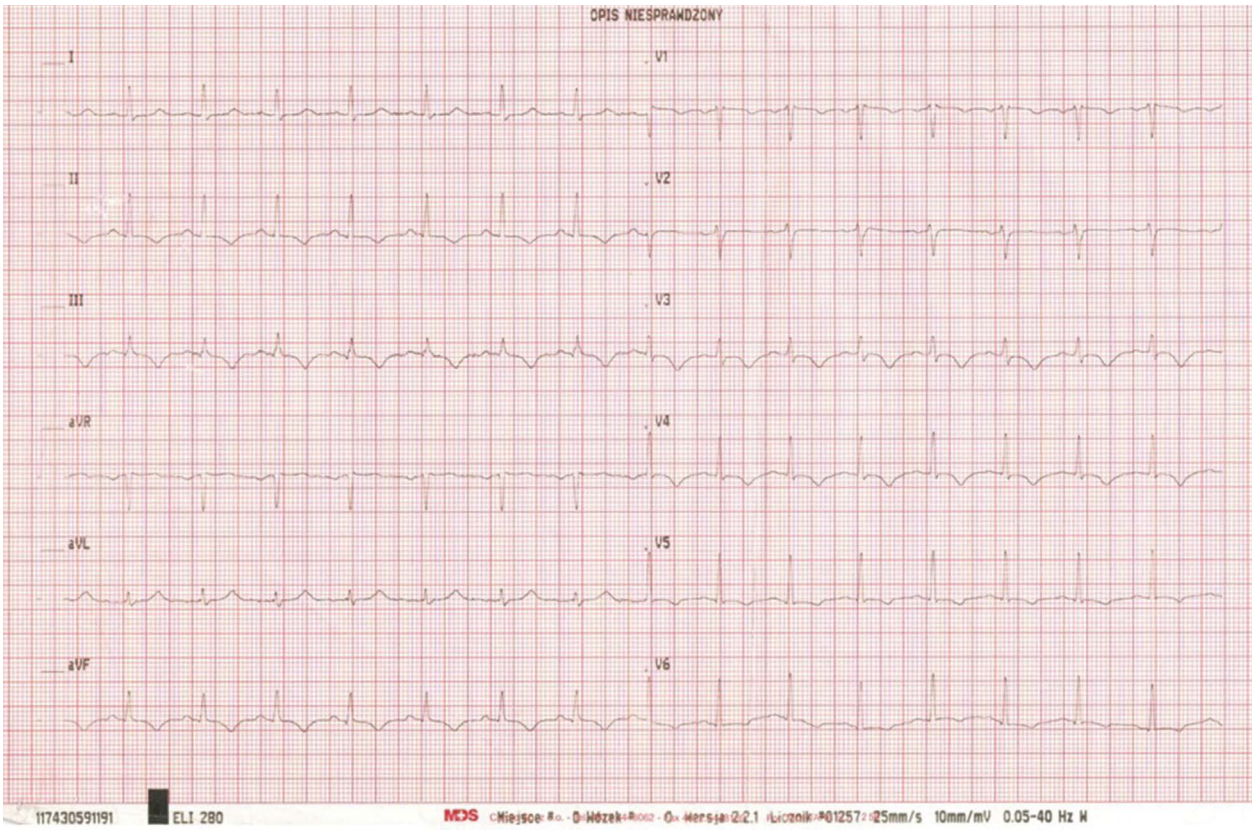


Figure 1. ECG on admission

mid systolic notching, McConnell's sign, enlarged right ventricle.

In ultrasound of the veins of the lower limbs, there were no signs of thrombosis.

It was decided not to perform a chest angiography computed tomography (angio-CT) because of the pregnancy. Non-fractioned heparin (NFH) intravenous (i.v.) and passive oxygen therapy were given at that time.

The patient was referred to a higher reference hospital, where the laboratory and echo findings were confirmed. The condition of the patient was moderate: RR 111/88, HR 111/min, SpO2 98% on passive oxygen therapy with a flow of 2 L/min.

Lung scitigraphy was contraindicated due to reported intollerance to Tc-99m that was previously used for diagnosis of thyroid gland disease. Due to the clinical picture it was decided to perform computed tomography pulmonary angiography (CTPA), which showed embolic material in the proximal parts of the pulmonary arteries.

Intermediate-high risk pulmonary embolism was diagnosed. Unfractionated heparin was exchanged with enoxaparin dosed 1 mg/kg bid (early pregnancy mass was considered). Based on anti-Xa level the dose was increased from 60 to 70 mg. The patient's condition gradually improved, she remained circulatory and respiratory efficient and the patient was discharged home in good condition. Discharge ECG (Figure 2) showed reversion of overload changes. Treatment with enoxaparin was continued throughout pregnancy and withdrawn 24 hours before planned delivery. Her pregnancy was terminated in the 39th week with caesarian section due to obstetric reasons, a child was born healthy.

Discussion

PE is the leading cause of maternal deaths during pregnancy in developed countries. Therefore proper management of PE in pregnancy is extremely important. The risk of PE is even higher in the puerperium period. This is caused by physiological changes in the woman's body, such as those that promote coagulation, reduced fibrinolysis, and blood stasis in the lower extremities [3, 4].

ECG changes have low sensitivity and frequently unspecific signs are observed, like in our case.

D-dimer is increased in physiologic pregnancy and no official cut-off value is given. Therefore diagnostic value of D-dimers in pregnancy is limited. Elevated levels of D-dimers can accompany not only thrombosis, but also pregnancy itself, inflammation, and cancer. However, d--dimer testing, if negative, may help avoid unnecessary diagnostics, especially CTPA, which is especially important

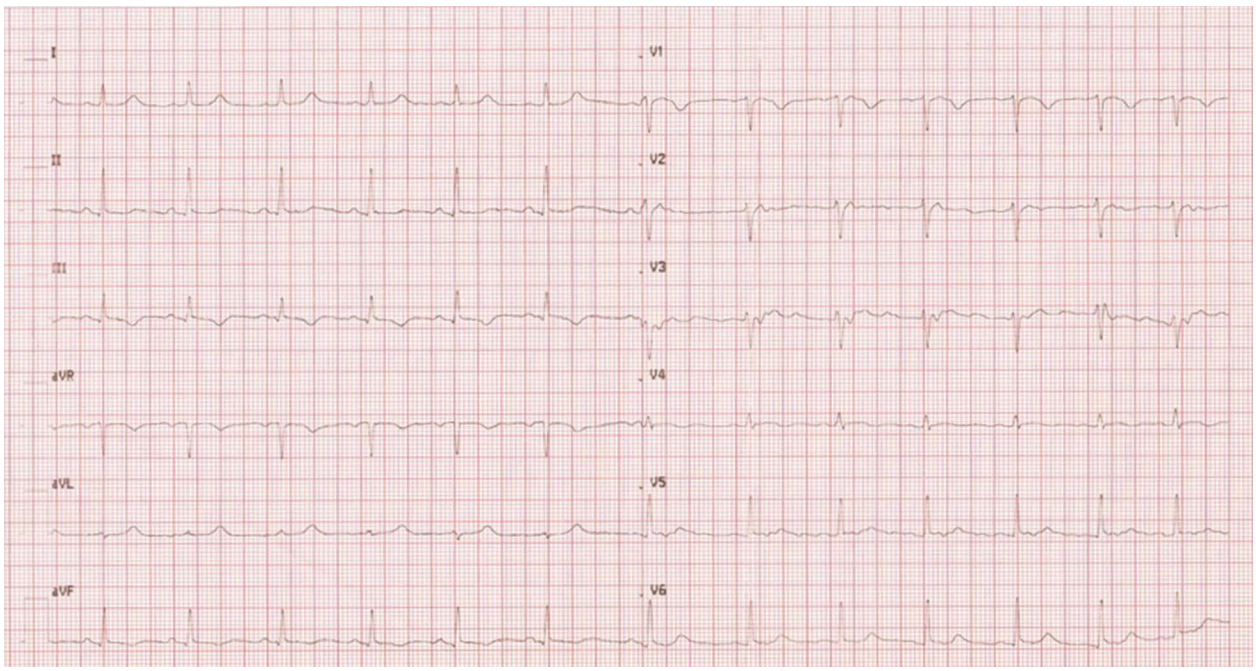


Figure 2. ECG on disccharge

in pregnant women. Therefore in the latest guidelines [1] D-dimer should be considered to rule out PE during pregnancy and postpartum period.

The most common sources of PE are the deep veins of the lower limbs. But the clot can also come from pelvic veins, which are not visualized in ultrasonography. This is not that rare case and could be present in our patient. It should be noted that a negative result of lower limb ultrasonography does not rule out thrombosis and further diagnostics is needed. If it was positive, this would be the final step of our diagnostics. A new and safe method that shows pelvic vein thrombosis is magnetic resonance venography, but the availability of this procedure is very low. If ultrasonography of the lower limbs is negative and chest X-ray is normal, lung scintigraphy should be performed, but without the ventilation phase. This will reduce the radiation exposure of mother and foetus. In our patient, scintigraphy could not be performed due to severe intollerance to the contrast agent.

The last choice method is CTPA, which is normally the gold standard in adults. There is a practice to avoid it in pregnancy. However, it should be remembered that risk associated with long-term anticoagulation during pregnancy is relatively high. Therefore the disease should be confirmed with any of available methods. The dose absorbed by the foetus during radiological examination of the mother's chest, scintigraphy, and CTPA is permissible. So, in cases where there is a significant clinical suspicion of a PE during pregnancy, radiological examinations can be performed [1].

Van der Pol et al. [2] suggest the use of the pregnancy-adapted YEARS algorithm. This consists of the following features: clinical signs of deep vein thrombosis, haemoptysis and PE, with the additional help of D-dimer concentration < 1,000 ng/mL. This can safely rule out PE in pregnant women. CT pulmonary angiography was not carried out in 39% of patients, thus avoiding potential harm from radiation exposure. Avoidance of CTPA occurred in 65% of patients during the first trimester (when radiation is potentially most harmful to the foetus), in 46% of patients during the second trimester, and in 32% of patients during the third trimester [2]. This decreasing percentage may be explained by the physiological increase in D-dimer concentration that occurs in pregnant women.

On the other hand, the UK's Diagnosis of Pulmonary Embolism in Pregnancy research group (DiPEP) [4] found that blood clots in pulmonary arteries are difficult to diagnose without a scan. None of the clinical decision rules or blood tests were able to reliably show which women had PE. An economic analysis showed that scanning every woman with a suspected blood clot was a worthwhile use of National Health System (NHS) resources. The DiPEP report revealed that the risks of scanning are very small, whereas the benefits of detecting and treating pregnant women with a PE are very significant. The authors maintained that clinical decision rules and blood tests should not be used to select which women with a suspected blood clot in pregnancy should have a scan.

Moreover, the current guidance of the UK's Royal College of Obstetricians and Gynaecologists is that women

should be given information about the risks and benefits of investigation, and should be involved in decision-making [4].

Controversies about this topic were raised by Wan et al. [3]. Current clinical practice guidelines are limited by a lack of direct evidence from high quality studies. The reliance on retrospective studies and expert opinion probably contributes to discrepancies seen between guideline recommendations and practice among clinicians. Further prospective studies on clinical prediction rules, D-dimer testing, and diagnostic imaging are required [3].

Low-molecular weight heparin (LMWH) is a standard treatment of PE during pregnancy in accordance with the European Society of Cardiology (ESC) guidelines published in 2019. In the majority of cases it does not require anti-Xa monitoring, but in our patient anti-Xa measurement showed insufficient dosing of LMWH and it was increased.

For women with high-risk PE, thrombolysis or surgical embolectomy may be considered. Non-vitamin K-antagonists oral anticoagulants (NOACs) during pregnancy are not recommended.

Conflict(s) of interest

The authors report no conflict of interest.

Streszczenie

Opisano przypadek kobiety w 11. tygodniu ciąży, u której zdiagnozowano zatorowość płucną (PE) bez towarzyszącej zakrzepicy żył kończyn dolnych w ultrasonografii. Zdecydowano o wykonaniu u pacjentki angio-CT tętnic płucnych, która wykazała obecność materiału zatorowego w bliższych częściach tętnic. Po włączeniu do leczenia enoksaparyny stan kliniczny chorej stopniowo się poprawiał. Jednak na podstawie pomiaru anty-Xa należało zmodyfikować dawkowanie leku.

Słowa kluczowe: zatorowość płucna, ciąża, duszność

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 160–163

References

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Scientific Document Group, The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Respir J. 2020; 41(4): 543–603 , doi: 10.1093/eurheartj/ehz405, indexed in Pubmed: 31504429.
2. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, et al. Artemis Study Investigators. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. N Engl J Med. 2019; 380(12): 1139–1149, doi: 10.1056/NEJMoa1813865, indexed in Pubmed: 30893534.
3. Wan T, Skeith L, Karovitch A, et al. Guidance for the diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: consensus and controversies. Thromb Res. 2017; 157: 23–28, doi: 10.1016/j.thromres.2017.06.025, indexed in Pubmed: 28686913.
4. Goodacre S, Horspool K, Shephard N, et al. Selecting pregnant or postpartum women with suspected pulmonary embolism for diagnostic imaging: the DiPEP diagnostic study with decision-analysis modelling. Health Technol Assess. 2018; 22(47): 1–230, doi: 10.3310/hta22470, indexed in Pubmed: 30178738.

Folia Cardiologica 2020
tom 15, nr 1, strony 164–168
DOI: 10.5603/FC.2020.0002
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2353–7752

Calciphylaxis — a fatal complication not only in end-stage renal disease patients

Kalcyfilaksja — śmiertelne powikłanie nie tylko u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek

Ada Bielejewska[1] [ORCID?], Arkadiusz Bociek[1], Andrzej Jaroszyński[1, 2]

[1]Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland
[2]Nephrology Clinic, Provincial Integrated Hospital in Kielce, Poland

Abstract

We present a fatal case of the end-stage renal disease complication that is calciphylaxis. Also known as calcific uremic arteriolopathy, it is characterised by vascular calcification, necrosis of the skin and adipose tissue, and constant severe pain of the affected areas.

Key words: calciphylaxis, calcific uremic arteriolopathy, end-stage renal disease, complications

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 164–168

Introduction

Calciphylaxis, also known as calcific uremic arteriolopathy (CUA), is a rare disease with an estimated annual incidence ranging from 1 to 35 in every 10,000 haemodialysed patients worldwide [1]. Its pathogenesis in unclear. Calciphylaxis affects small vessels of the skin and fatty tissue, as calcium deposits accumulate within their walls. This, together with thrombotic occlusion, leads to ischaemic necrosis of the skin that causes severe pain within the affected areas [1, 2]. Typical clinical manifestation of the disease includes extremely painful skin lesions, starting as tender red areas and often later transforming into eschars ulcerations or gangrene, most commonly located on the patient's legs. The distal pattern involves extremities below the knee and elbow joints, and the proximal pattern involves the areas of the inner thighs, buttocks and abdomen [2]. Calciphylaxis is most commonly associated with end-stage renal disease (ESRD), although non-uremic calciphylaxis has been observed in patients with primary hyperparathyroidism, some cancers (treated with chemotherapy), liver cirrhosis, and autoimmune diseases. Risk factors of calciphylaxis include, among others, haemodialysis, female sex, obesity, diabetes mellitus, Caucasian ethnicity, hypercalcemia, hyperphosphatemia, hyperparathyroidism (both primary and secondary), adynamic bone disease, elevated alkaline phosphatase, autoimmune diseases, hypoalbuminemia, genetic polymorphisms, abnormalities within the coagulation system, recurring skin trauma (*e.g.* from subcutaneous injections) and medications (e.g. warfarin, calcium, vitamin D, iron, and recombinant PTH) [1, 3, 4]. Calciphylaxis is associated with high mortality: more than 50% of patients die within a year of diagnosis, with sepsis as the main cause of death [2, 4].

Case report

A 64-year-old obese woman, suffering from insulin-dependent diabetes, arterial hypertension, ischaemic heart disease, atherosclerosis and ESRD (on haemodialysis), was

Adres do korespondencji: lek. Arkadiusz Bociek, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, al. IX Wieków Kielc 19A, 25–317 Kielce, Poland, e-mail: arkadiusz33333@gmail.com

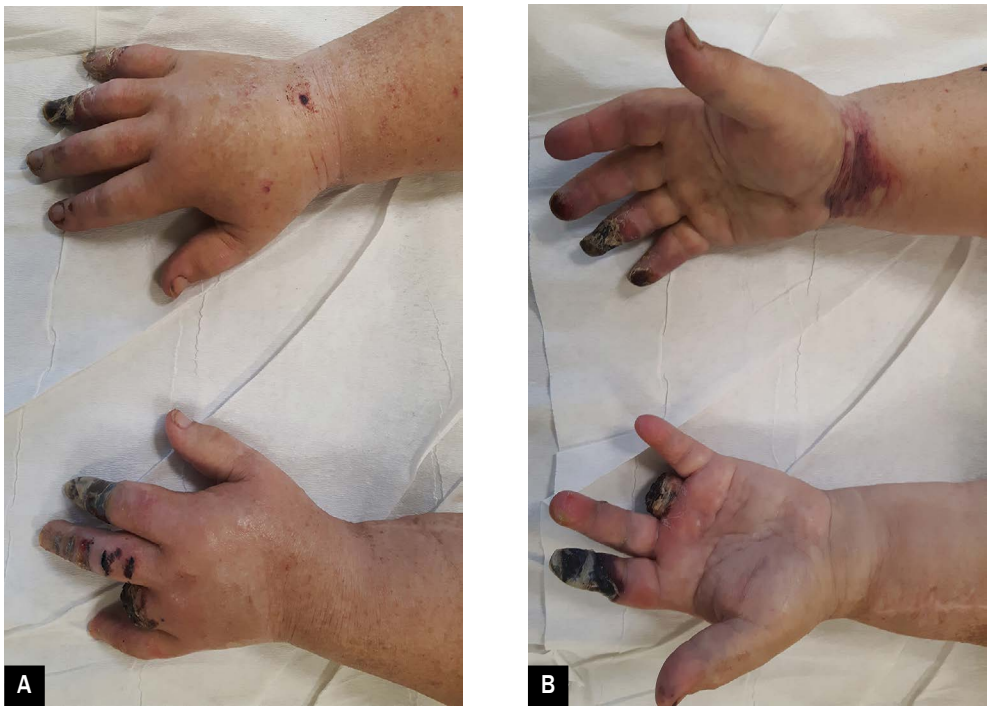


Figure 1. Patient's hands on admission — dorsal (**A**) and palmar (**B**) surface

Figure 2. Patient's feet on admission — dorsal (**A**) and plantar (**B**) surface of left foot, dorsal (**C**) and plantar (**D**) surface of right foot

referred to a vascular surgeon due to a suspicion of rapidly progressing atherosclerosis. After surgical consultation, she was admitted to hospital due to critical ischaemia of fingers and toes and suspected cutaneous necrotising vasculitis (Figures 1A, 1B and 2A–D). Physical examination revealed generalised oedema, bluish colouring of the skin proximally to ischaemic lesions on all extremities, an amputated left ring finger (up to the middle of proximal phalanx — Figures 1A and 1B), haematomas located on the skin of the abdomen and lumbosacral region, and restricted limb

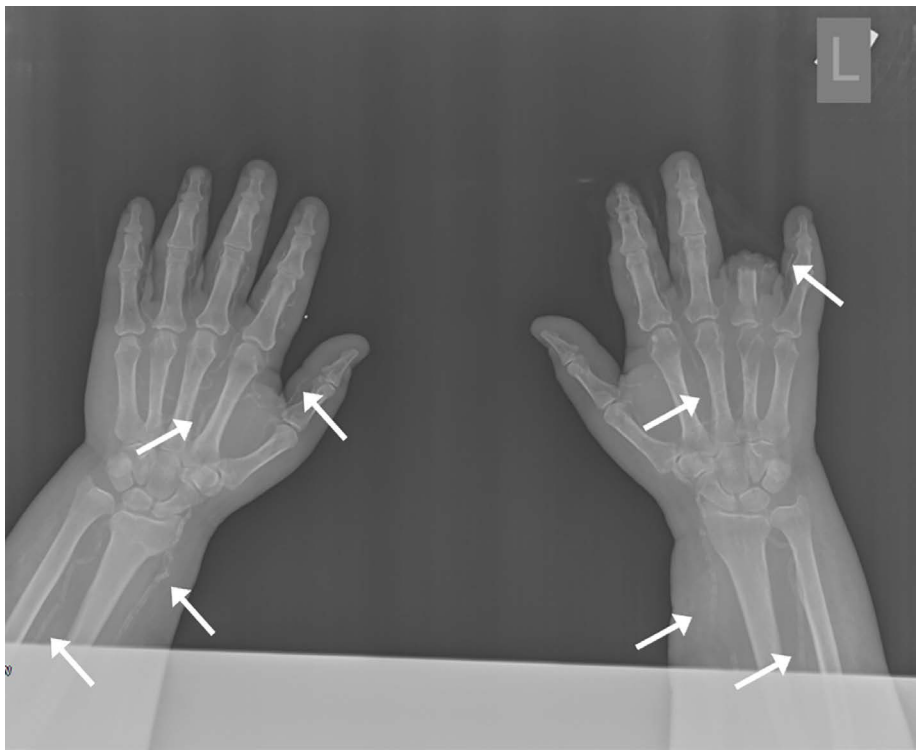


Figure 3. X-ray of both hands. Arrows point out massive calcifications in projections of arteries

movement. The patient complained of constant severe pain in her hands and feet.

Laboratory tests revealed normocytic anaemia [red blood cells (RBC) 2.21 M/μL; hameoglobin (Hb) 6.8 g/dL; hematocrit (HCT) 21%], heightened inflammatory markers [white blood cells (WBC) 20.67 K/μL; C-reactive protein (CRP) 127.63 g/L], hyperparathyroidism [parathormone (PTH) 542 pg/mL, N: 15–65 pg/mL), hypoalbuminemia (2.74 g/dL, N: 3.50–5.50 g/dL), hypocalcemia (3.55 mEq/L, N: 4.50–5.50 mEq/L), and hyperphosphatemia (6.50 mg/dL, N: 2.50–4.80 mg/dL). A skin biopsy was performed, but no sign of calcification was found. Chest, abdomen and lower and upper limb X-rays were ordered. These showed extensive calcification in projections of visceral arteries and arteries of the limbs (Figures 3 and 4).

Due to an increased CRP, wounds were swabbed. Methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA), *A. baumannii* and *C. parapsilosis* were found. Therapy comprising ciprofloxacin, vancomycin and ceftriaxone was initiated. Haemodialysis was conducted daily, but due to oral mucosal bleeding, heparin was discontinued (coagulation parameters were within limits). A pain management consultation was made: morphine and paracetamol therapy was initiated, and later changed to buprenorphine. Due to anaemia, a total of 9 units of packed red blood cell were transfused. Cinacalcet was used to treat hyperparathyroidism. The patient's general state was slowly deteriorating: she was somnolent, limbs were oedematous, necrotic areas were enlarging, and liquefactive necrosis of the left hand appeared. A surgical consultation was made and the patient was preliminarily qualified for left upper limb amputation. Vascular disorder was treated with apixaban, and sodium thiosulfate was ordered, although the patient died due to multi-organ dysfunction before this could be received.

Discussion

Calciphylaxis, although uncommon even in high risk groups of patients [1], is an important, and potentially fatal, complication of ESRD. This is why doctors should be vigilant about it. If a patient presents risk factors for developing calciphylaxis, its typical signs, such as painful ischaemic skin lesions, should suggest the need for further diagnostics, which can be tricky.

In this particular case, the patient had multiple risk factors of developing calciphylaxis — she was a Caucasian obese woman suffering from diabetes and ESRD (undergoing haemodialysis), with hyperphosphatemia, hypoalbuminemia and hyperparathyroidism. She also presented with typical symptoms – necrosis of the skin and constant severe pain. She was consulted by a general practitioner, who believed that the lesions were a result of atherosclerosis, and then a vascular surgeon, who ruled out an atherosclerotic basis for the symptoms but did not make an

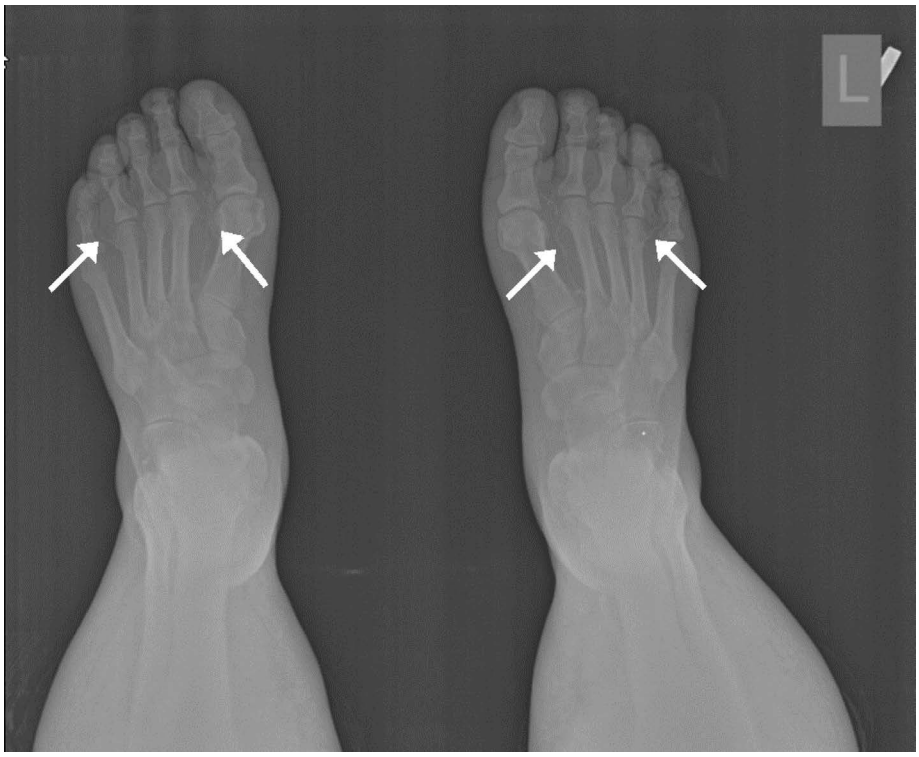


Figure 4. X-ray of both feet. Arrows point out massive calcifications in projections of arteries

alternative diagnosis. The diagnosis was not in fact made until after the patient had been admitted to the Nephrology Clinic. Even then, the results of additional tests were not consistent with the diagnosis. The skin biopsy, which is considered the gold standard in the diagnosis of calciphylaxis [4, 5], showed no signs of intravascular calcifications. Performed X-rays showed continuous calcifications in the projections of arteries, but these were misidentified as calcium deposits in atheromatous plaques.

When these symptoms occur, complex and multimodal treatment is necessary, including analgesics, wound debridement, use of a hyperbaric chamber, infection prevention, proper nutrition (to prevent malnutrition), and the elimination of risk factors. Pharmacological therapy involves the use of anticoagulants (the decision is made individually considering the risk of bleeding) or intravenous sodium thiosulfate [1, 4, 6]. Sodium thiosulfate is often used in treating calciphylaxis [1, 4], but it is not available in Poland and must be imported, which is time-consuming and reduces the chances of wound healing and overall survival.

Because of its high mortality and limited therapeutic options, prevention and early diagnosis are the key elements of treating calciphylaxis.

Conflict(s) of interest

The authors report no conflict of interest.

Streszczenie

Przedstawiono śmiertelny przypadek schyłkowej niewydolności nerek powikłanej wystąpieniem kalcyfilaksji — stanu, w którym dochodzi do kalcyfikacji w obrębie naczyń, martwicy skóry i tkanki podskórnej oraz stałego silnego bólu w obszarach dotkniętych procesem chorobowym.

Słowa kluczowe: kalcyfilaksja, wapniejąca arteriolopatia mocznicowa, schyłkowa niewydolność nerek, powikłania

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 164–168

References

1. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. N Engl J Med. 2018; 378(18): 1704–1714, doi: 10.1056/NEJMra1505292, indexed in Pubmed: 29719190.
2. Bhambri A, Del Rosso JQ. Calciphylaxis: a review. J Clin Aesthet Dermatol. 2008; 1(2): 38–41, indexed in Pubmed: 21103322.
3. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. Am J Kidney Dis. 2015; 66(1): 133–146, doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.034, indexed in Pubmed: 25960299.
4. Nigwekar SU. Calciphylaxis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017; 26(4): 276–281, doi: 10.1007/springerreference_40538, indexed in Pubmed: 28375870.
5. Halasz CL, Munger DP, Frimmer H, et al. Calciphylaxis: comparison of radiologic imaging and histopathology. J Am Acad Dermatol. 2017; 77(2): 241–246.e3, doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.040, indexed in Pubmed: 28285781.
6. Cucchiari D, Torregrosa JV. Calciphylaxis in patients with chronic kidney disease: a disease which is still bewildering and potentially fatal. Nefrología (English Edition). 2018; 38(6): 579–586, doi: 10.1016/j.nefroe.2018.09.001.

Folia Cardiologica 2020
tom 15, nr 2, strony 169–172
DOI: 10.5603/FC.2020.0023
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2353–7752

Choroba Fabry'ego — długa droga do prawidłowego rozpoznania u 43-letniego chorego „Dr Google" nie zawsze taki zły...

Fabry disease — a long way to diagnosis in 43-year-old patient „Dr. Google" is not always so bad...

Agnieszka Ciba-Stemplewska[1], Dorota Krzos[2], Beata Wożakowska-Kapłon[3, 4]

[1]Klinika Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach
[2]Zespół Opieki Zdrowotnej w Świętej Katarzynie
[3]Klinika Kardiologii i Elektroterapii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach
[4]Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Choroba Fabry'ego (FD) to rzadka choroba spichrzeniowa prowadząca do nagromadzenia w komórkach sfingolipidów wynikającego z braku lub niedoboru enzymu lizosomalnego alfa-galaktozydazy (alfa-GAL). Mimo dość typowego przebiegu sprawia znaczne trudności diagnostyczne. Przerost mięśnia lewej komory — jako fenokopia kardiomiopatii przerostowej — jest bardzo częstym objawem FD i powinien być uwzględniony w różnicowej diagnostyce kardiologicznej. Dostępna w Polsce w ramach programu lekowego enzymatyczna terapia zastępcza FD ma udokumentowaną skuteczność. Rozpoczęcie leczenia na wczesnym etapie opóźnia lub eliminuje objawy, natomiast w przypadku znacznego zaawansowaniu choroby powoduje regresję przerostu mięśnia sercowego. Przedstawiono przypadek chorego, którego lekarze wielu specjalności diagnozowali bez powodzenia przez ponad trzy dekady. Rozpoznanie, dzięki manifestacji skórnej i kardiologicznej, pacjent zawdzięcza swojemu uporowi i wyszukiwarce internetowej.

Słowa kluczowe: choroba Fabry'ego, kardiomiopatia, naczyniaki rogowaciejące, parestezje

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 169–172

Wstęp

Dziedziczenie choroby Fabry'ego (FD) jest sprzężone z płcią, nie jest jednak typowo recesywne, gdyż mniej nasilone objawy obserwuje się u kobiet. Gen dla enzymu jest zlokalizowany na chromosomie X (Xq22.1). Mutacja w genie (*GLA*) kodującym alfa-GAL powoduje niedobór lub brak enzymu, czego efektem jest gromadzenie w komórkach glikosfingolipidów (globotriazyloceramidu [GL-3]), co upośledza funkcje narządów [1, 2]. Szacuje się, że występuje 1/40 000 męskich urodzeń [3]. Zależnie od zachowania resztkowej aktywności enzymu manifestacja kliniczna może się różnić. Klasyczne objawy (gdy aktywność enzymu < 1%) występują u mężczyzn, natomiast u kobiet są mniej nasilone i pojawiają się w późniejszym wieku, co wynika ze stopnia penetracji zmutowanego allelu [3]. Typowe objawy FD pojawiające się już we wczesnym dzieciństwie to bolesne parestezje rąk i stóp, nietolerancja wysiłku, napadowe gorączki i naczyniaki rogowaciejące skóry. Z kolei niewydolność nerek, incydenty naczyniowo-mózgowe, zaburzenia

Adres do korespondencji: lek. Agnieszka Ciba-Stemplewska, Klinika Chorób Wewnętrznych, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, e-mail: aciba@interia.pl

widzenia oraz przerost lewej komory (LV, *left ventricle*) jako fenokopia kardiomiopatii przerostowej (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*) występują po 30. roku życia i są konsekwencją postępu choroby. Jest to typowa klasyczna postać tej jednostki chorobowej. Tak zwany wariant kardiologiczny objawia się tylko przerostem LV (przeważnie koncentrycznym). Rozpoznanie u mężczyzn ustala się na podstawie oceny aktywności alfa-GAL w leukocytach krwi obwodowej oraz w osoczu, natomiast u kobiet na podstawie badania genetycznego [4, 5].

Mimo typowych objawów do rozpoznania może minąć wiele lat, jak w omawianym przypadku. Ustalenie rozpoznania jest istotne, ponieważ dla chorych jest dostępny program lekowy z zastosowaniem enzymatycznej terapii zastępczej (agalzydaza alfa i beta).

Opis przypadku

Do poradni reumatologicznej zgłosił się 42-letni mężczyzna z napadowymi bólami rąk i stóp oraz stanami gorączkowymi występującymi od 6. roku życia. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obecność mnogich naczyniaków skóry okolicy brzucha oraz masywne, ciastowate obrzęki kończyn dolnych (ryc. 1).

W wieku szkolnym, mimo prawidłowego stężenia kwasu moczowego oraz prawidłowej ubogopurynowej diety, rozpoznano u tego chorego dnę moczanową i włączono do leczenia allopurinol. W późniejszych latach zweryfikowano rozpoznanie jako gorączkę reumatyczną i stosowano typową antybiotykoterapię. W okresie dojrzewania pojawiły drobne czerwono-purpurowe zmiany (określone później jako naczyniaki rogowaciejące) oraz nietolerancja upałów i wysiłku fizycznego.

W 20. roku życia chorego diagnozowano w poradni gastrologicznej z powodu bólu brzucha i biegunek. Nie ustalono przyczyny dolegliwości. W 30. roku życia rozpoznano u niego zakrzepicę żylną. W wieku 40 lat, po złamaniu kości śródstopia, pacjent ten zgłosił się na szpitalny oddział ratunkowy (SOR) z powodu duszności spoczynkowej oraz kołatania serca. Na podstawie angiografii tomografii komputerowej klatki piersiowej i wysokiego stężenia D-dimerów rozpoznano wówczas zatorowość płucną (PE, *pulmonary embolism*). Stwierdzono masywną obustronną PE. Chory został przyjęty na oddział intensywnej opieki kardiologicznej, na którym leczono go heparyną drobnocząsteczkową, a następnie riwaroksabanem w dawce 20 mg. Wynik przeprowadzonej w późniejszym terminie diagnostyki w kierunku trombofilii i klasycznej postaci zespołu antyfosfolipidowego (APS, *antiphospholipid syndrome*) był negatywny. W przezklatkowym badaniu echokardiograficznym serca uwidoczniono asymetryczny przerost mięśnia LV, z dobrą kurczliwością globalną. Jamy serca były niepowiększone. Wysunięto podejrzenie HCM i zalecono poszerzenie diagnostyki.

Rycina 1. Naczyniaki skóry

Dwa lata później chorego przyjęto do kliniki chorób wewnętrznych z powodu uszkodzenia wątroby (aktywność aminostransferazy alaninowej [AlAT, *alanine aminotransferase*] 209 j./l, aktywność aminostransferazy asparginianowej [AspAT, *aspartate aminotransferase*] 101 j./l). Pozostałe parametry wydolności wątroby (bilirubina, fosfataza alkaliczna, białko i albumina, układ krzepnięcia) były prawidłowe. Nie stwierdzono przeciwciał przeciw wirusowi wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) ani antygenu HBs (*hepatitis B surface*). W moczu wykazano mikroalbuminurię. Ze względu na narastającą aktywność aminotransferaz chorego, z podejrzeniem polekowego (riwaroskaban) uszkodzenia wątroby, przeniesiono do kliniki chorób zakaźnych. W ramach leczenia przeciwkrzepliwego zastosowano dabigatran. Chory kontynuował diagnostykę HCM w poradni kardiologicznej, gdzie wysunięto podejrzenie amyloidozy. Wykonano obrazowanie serca metodą rezonansu magnetycznego, którego wyniki były następujące: objętość końcoworozkurczowa lewej komory (LVEDv, *left ventricular end-diastolic volume*) 197 ml (norma 102–235 ml), 111 ml/m^2 (norma 53–112 ml/m^2) oraz końcowoskurczowa (LVESv, *left ventricular end-systolic volume*) 61 ml (norma 29–93 ml), 34 ml/m^2 (norma 15–45 ml/m^2); frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) 69%, pojemność minutowa lewej komory (LVCO, *left ventricular cordiac output*) 7,3 l/min,

jej wskaźnik (LVCI, *left ventricular cardiac output index*) 4,1 l/min/m^2, wymiar końcowrozkurczowy lewej komory (LVEDd, *left ventricular end-diastolic diameter*) 57 mm oraz końcowoskurczowy (LVESd, *left ventricular end-systolic diameter*) 41 mm, przednio-tylny wymiar lewego przedsionka (LAd, *left atrial diameter*) 35 mm, wskaźnik sztywności lewego przedsionka (LAs, *left atrial surface*) 24,9 cm^2, objętość końcoworozkurczowa prawej komory (RVED, *right ventricular end-diastolic volume*) 197 ml (norma 47–111 ml), 46 ml/m^2 (norma 25–53 ml/m^2); frakcja wyrzutowa prawej komory (RVEF, *right ventricular ejection fraction*) 59%; pojemność minutowa prawej komory (RVCO, *left ventricular cordiac output*) 6,3 l/min, jej wskaźnik (RVCI, *right ventricular cardiac output index*) 3,6 l/min/m^2; wymiar końcowrozkurczowy prawej komory (RVEDd, *right ventricular end-diastolic diameter*) 51 mm oraz końcowoskurczowy (RVESd, *right ventricular end-systolic diameter*) 35 mm, powierzchnia prawego przedsionka (Ras, *right atrial surface*) 27,2 cm^2, masa końcowrozkurczowa lewej komory (LVEDm, *left ventricular end-diastolic mass*) 182 g (norma 85–181 g), 103 g/m^2 (norma 46–83 g/m^2); grubość ściany LV w segmentach środkowych: przedni 7/16 mm, przednio-przegrodowy 7/17 mm, dolno-przegrodowy 10/18 mm, dolny 7/16 mm, dolno-boczny 6/16 mm, przednio-boczny 6/15 mm; grubość ściany LV nieregularna, odcinkowe pogrubienia niektórych segmentów niespełniające kryterium HCM, najgrubszy segment 5–14 mm oraz segmenty 4., 9., 16.—10. mm (ED); grubość wolnej ściany prawej komory (ED/ES) 4/8 mm; mięsień sercowy bez cech typowych dla amyloidozy ani cech obecności przebudowy włóknistej; mała niedomykalność zastawki aortalnej; poszerzenie układów kielichowo-miedniczkowych obu nerek częściowo objętych badaniem; asymetria grubości częściowo objętych badaniem mięśni szkieletowych klatki piersiowej i kończyn górnych, grubsze po lewej stronie; nioski: mięsień sercowy hiperkinetyczny, odcinkowe pogrubienie ściany LV z granicznymi wartościami dla rozpoznania HCM — obraz może odpowiadać HCM o niepełnej ekspresji fenotypowej.

Przeprowadzono również biopsję tkanki tłuszczowej skóry brzucha. W badaniu histopatologicznym nie uwidoczniono amyloidu.

Konsultujący reumatolog, po wykluczeniu choroby układowej tkanki łącznej oraz dny moczanowej, skierowano chorego do poradni chorób rzadkich. Tam wydano opinię, iż nie ma podstaw do podejrzewania choroby rzadkiej. Zdeterminowany pacjent przeszukał dostępne w internecie informacje, postawił sobie sam wstępne ropoznanie (FD) i poprosił o pomoc stowarzyszenie chorych („Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego"). Uzyskał istotne dane o miejscach, gdzie należy się zgłosić się w celu wykonania badań biochemicznych i konsultacji .Na podstawie oznaczonej aktywności enzymu, a następnie przeprowadzonych później badań genetycznych(stwierdzono mutację genetyczną — c.679C>T (p.Arg227Ter) rozpoznano FD i potwierdzono wskazania do enzymatycznej terapii zastępczej. Chory oczekuje na kwalifikację do programu lekowego. Dyskwalifikujące mogą się okazać zawansowane zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym.

Omówienie

Przedstawiono przypadek, który w opinii autorek zasługiwał na omówienie ze względu na bardzo długi okres, jaki upłynął do rozpoznania. Już pojawiające się w dzieciństwie parestezje rąk i stóp mylono z zapalaniami stawów i błędnie oceniano jako dnę moczanową. Moiseev i wsp. [6] podają, że 28/107 pacjentów z FD do czasu prawidłowej diagnozy przez wiele lat rozpoznawano chorobę reumatologiczną [6]. Typowe dla FD zmiany skórne zostały zignorowane przez dermatologów. Nikogo nie zastanowiły, występujące od dzieciństwa, nietolerancja ciepła i wysiłku fizycznego. Dołączenie się objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego zapoczątkowało diagnostykę kardiologiczną. Zmiany w obrazie echokardiograficznym są typowe dla FD. Obserwuje się przerost LV (zwykle koncentryczny, a jego ograniczenie jest wyznacznikiem prawidłowej terapii), równolegle towarzyszący (50%) przerost prawej komory (RV, *right ventricle*), przerost mięśni brodawkowatych czy poszerzenie aorty wstępującej (rzadko tętniaki). Przedsionki mogą być powiększone i występują łagodne wady zastawkowe, a LVEF jest zwykle zachowana. Czasami widoczny podwójny zarys wsierdzia jest związany z warstwowością gromadzenia glikosfingolipidów [7–10]. Wraz z postępem choroby pojawia się włóknienie LV, ale nie RV.

Obraz echokardiograficzy u chorego sugerował możliwość wystąpienia fenokopii HCM, ale przy narastających ciastowatych obrzękach kończyn dolnych i powtarzających się bólach stawów diagnostykę ukierunkowano na amyloidozę. Wizyta w ośrodku eksperckim nie była pomocna. W wieloletnim procesie diagnostycznym zabrakło nie tylko wiedzy (można to wytłumaczyć rzadkością schorzenia), ale i dyskusji między lekarzami różnych specjalności. Wydaje się, że próba połączenia w całość objawów ze strony wielu narządów oraz licznych, bardzo jednoznacznych, badań obrazowych mogłaby zaowocować trafną diagnozą. Historia ta ilustruje konieczność szerszego szerszego i wielodyscyplinarnego spojrzenia na pacjenta — poza ramy jednej specjalizacji.

Wyszukiwarka internetowa, która wielokrotnie bywa źródłem fałszywych informacji, tym razem znakomicie przysłużyła się pacjentowi.

Abstract

Fabry disease (FD) is a rare genetic disease that leads to the accumulation of sphingolipids in cells due to the lack or deficiency of the alpha-galactosidase (alpha-GAL), a lysosomal enzyme. It presents a lot of difficulties, despite typical pattern of symptoms. Hypertrophic cardiomyopathy is a very common symptom of FD and should be included in differential cardiological diagnostics. The drug program for patients with Fabry disease, which is avaiable in Poland is an enzyme replacement therapy with proven effectiveness. Starting treatment at an early stage delays or eliminates the symptoms, while at severe disease leads to regression of myocardial hypertrophy. We report a case study of patient who was diagnosed unsuccessfully for over three decades by doctors of many specialties. Diagnosis, thanks to the skin and cardiological manifestation, owes his persistence and Internet search engine.

Key words: Fabry disease, cardiomyopathy, keratomas, paresthesia

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 169–172

Piśmiennictwo

1. Desnick RJ. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Ann Intern Med. 2003; 138(4): 338–346, doi: 10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00014, indexed in Pubmed: 12585833.
2. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. Heart. 2008; 94(2): 153–158, doi: 10.1136/hrt.2006.104026, indexed in Pubmed: 17483124.
3. Kloska A, Tylki-Szymańska A, Węgrzyn G. Lizosomalne choroby spichrzeniowe — ogólna charakterystyka. Post Bioch. 2011; 57: 128–132.
4. Wu JC, Ho CY, Skali H, et al. Cardiovascular manifestations of Fabry disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and alpha-galactosidase A activity. Eur Heart J. 2010; 31(9): 1088–1097, doi: 10.1093/eurheartj/ehp588, indexed in Pubmed: 20061327.
5. Chaves-Markman ÂV, Markman M, Calado E, et al. GLA gene mutation in hypertrophic cardiomyopathy with a new variant description: is it Fabry's disease? Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1): 77–84, doi: 10.5935/abc.20190112, indexed in Pubmed: 31291414.
6. Moiseev S, Karovaikina E, Novikov P, et al. What rheumatologist should know about Fabry disease. Ann Rheum Dis. 2019, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215476, indexed in Pubmed: 31040120.
7. Pieroni M, Chimenti C, Cobelli FDe, et al. Fabry's disease cardiomyopathy. JACC. 2006; 47(8): 1663–1671, doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.070, indexed in Pubmed: 16631007.
8. Niemann M, Weidemann F. Echocardiography in Fabry disease. Cardiogenetics. 2013; 3(1), doi: 10.4081/cardiogenetics.2013.e3.
9. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. Eur Heart J. 2005; 26(12): 1221–1227, doi: 10.1093/eurheartj/ehi143, indexed in Pubmed: 15728649.
10. Beer G, Reinecke P, Gabbert HE, et al. Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Z Kardiol. 2002; 91(12): 992–1002, doi: 10.1007/s00392-002-0870-7, indexed in Pubmed: 12490989.

CASE REPORT

Folia Cardiologica 2020
tom 15, nr 1, strony 173–175
DOI: 10.5603/FC.2020.0002
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2353–7752

Fabry disease — a long way to diagnosis in a 43-year-old patient. "Dr Google" is not always so bad...

Agnieszka Ciba-Stemplewska[1], Dorota Krzos[2], Beata Wożakowska-Kapłon[3, 4]

[1]Department of Internal Medicine, Regional Hospital Kielce, Poland
[2]Healthcare Center, Święta Katarzyna, Poland
[3]Clinic of Cardiology and Electrotherapy, Swietokrzyskie Cardiology Centre, Kielce, Poland
[4]Chair of Heart Disease Prevention and Pharmacotherapy, *Collegium Medicum,* Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Ciba-Stemplewska A, et al. Choroba Fabry'ego — długa droga do prawidłowego rozpoznania u 43-letniego chorego. „Dr Google" nie zawsze taki zły... Folia Cardiol. 2020; 15(2): 169–172. DOI: 10.5603/FC.2020.0023. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

Fabry disease (FD) is a rare genetic disease that leads to the accumulation of sphingolipids in cells due to the lack or deficiency of the alpha-galactosidase (alpha-GAL), lysosomal enzyme. It presents a lot of difficulties, despite typical pattern of symptoms. Hypertrophic cardiomyopathy is a common symptom of FD and should be included in differential cardiological diagnostics. Starting treatment at an early stage delay or eliminate the symptoms, while at severe disease leads to regression of myocardial hypertrophy. We report a case study of a patient who was diagnosed unsuccessfully for over three decades by doctors of many specialities. Diagnosis, thanks to the skin and cardiological manifestation, owes his persistence and Internet search engine.

Key words: Fabry disease, cardiomyopathy, keratomas, paresthesia

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 173–175

Introduction

Fabry disease (FD) inheritance is gender-linked, but it is not typically recessive, as less severe symptoms are seen in women. The enzyme gene is located on the X chromosome (Xq22.1). Mutation in the alpha-GAL encoding gene (GLA) causes a deficiency or lack of an enzyme, resulting in the accumulation of glycosphingolipids (globotriazinylceramide [GL-3]) in cells, which impairs organs function [1, 2]. FD incidence is estimated at 1/40,000 male births [3]. The clinical manifestation may vary depending on the function of the residual enzyme activity. Classic symptoms (when the enzyme activity > 1%) occur in men. In contrast, women's symptoms are less severe and appear later in life, which results from the degree of penetration of the mutated allele [3]. Typical symptoms of FD appearing early in childhood are painful paresthesias of the hands and feet, exercise intolerance, paroxysmal fevers, and keratoses of the skin. Renal failure, cerebrovascular incidents, visual disturbances and left ventricular (LV) hypertrophy as a phenocopy of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) occur after the age of 30 and are a consequence of disease progression. This is a typical, classic form of this disease. The so-called cardiological variant is manifested only by LV hypertrophy (usually concentric). Diagnosis in men is established on the basis of alpha-GAL activity in peripheral blood leukocytes and plasma, while in women is based on genetic testing [4, 5].

Address for correspondence: Agnieszka Ciba-Stemplewska MD, Klinika Chorób Wewnętrznych, Wojewódzki Szpital Zespolony, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, Poland, e-mail: aciba@interia.pl

Figure 1. Skin hemangiomas

Despite the typical symptoms, it may take many years to diagnose, as in the case at hand. The diagnosis is important because a drug program with enzyme replacement therapy (agalsidase alfa and beta) is available for patients.

Case report

A 42-year-old man with paroxysmal hand and foot pain and feverish conditions from the age of 6 came to the rheumatological clinic. Physical examination revealed the presence of multiple angiomas of the abdominal skin and massive, pitting oedema of the lower limbs (Figure 1).

At school age, despite normal uric acid levels and a low-purine diet, the patient was diagnosed with gout and treated with allopurinol. In later years, the diagnosis was verified as rheumatic fever, and conventional antibiotic therapy was used. During puberty, small red-purple lesions (later referred to as keratomas) and intolerance to heat and exercise appeared.

At the age of 20, the patient was seen in a gastrological outpatient clinic due to abdominal pain and diarrhoea. The cause of the discomfort has not been established. At 30, he was diagnosed with venous thrombosis. At the age of 40, this patient attended an emergency department due to resting shortness of breath and palpitations after fracture of the metatarsal bone. Pulmonary embolism (PE) was diagnosed on the basis of chest angiography and high concentration of D-dimers. Massive double-sided PE was found. The patient was admitted to the intensive care unit, where he was treated with low molecular weight heparin, followed by rivaroxaban 20 mg. The results of conducted later diagnostic tests for thrombophilia and antiphospholipid syndrome were negative. The transthoracic echocardiographic examination of the heart showed asymmetric LV muscle hypertrophy with good global contractility. The heart cavities were not enlarged. HCM was suspected, and additional diagnostic tests were recommended.

Two years later, the patient was admitted to the clinic for internal diseases due to liver damage (alanine aminotransferase activity of 209 U/L, aspartate aminotransferase activity of 101 U/L. Other liver function parameters (bilirubin, alkaline phosphatase, protein and albumin, coagulation system) were normal. No antibodies to the hepatitis C virus (HCV) or hepatitis B surface antigen (HBs) were found. Microalbuminuria has been demonstrated in the urine. Due to the increasing activity of the patient's transaminases, secondary to the suspected drug-induced liver damage (by rivaroxaban), the patient was transferred to the clinic of infectious diseases. Dabigatran was used for anticoagulation. The patient continued HCM diagnostics in an outpatient cardiology clinic, where amyloidosis was suspected. Magnetic resonance imaging of the heart was performed, with results as follow: left ventricular end-diastolic volume (LVEDv) of 197 mL (norm 102–235 mL), and 111 mL/m^2 (norm 53–112 mL/m^2), and end-systolic (LVESv) of 61 mL (norm 29–93 mL), and 34 mL/m^2 (norm 15–45 mL/m^2); left ventricular ejection fraction (LVEF) of 69%, left ventricular cardiac output (LVCO) of 7.3 L/min, its indicator left ventricular cardiac output index (LVCI) of 4.1 L/min/m^2, left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd) of 57 mm, left ventricular end-systolic diameter (LVESd) of 41 mm, left atrial diameter (LAd) of 35 mm, left atrial surface (LAs) of 24.9 cm^2, right ventricular end-diastolic volume (RVED) of 197 mL (norm 47–111 mL), and 46 mL/m^2 (norm 25–53 mL/m^2); right ventricular ejection fraction (RVEF) of 59%; right ventricular minute capacity (RVCO) of 6.3 L/min, right ventricular cardiac output index (RVCI) of 3.6 L/min/m^2; right ventricular end-diastolic dimension (RVEDd) of 51 mm, right ventricular systolic diameter (RVEDd) of 35 mm, right atrial surface (Ras) of 27.2 cm^2, left ventricular end-diastolic mass (LVEDm) of 182 g (norm 85–181 g), and 103 g/m^2 (norm 46–83 g/m^2); LV wall thickness in the middle segments: anterior 7/16 mm, anteroseptal 7/17 mm, inferoseptal 10/18 mm, inferior 7/16 mm, inferolateral 6/16 mm, anterolateral 6/15 mm; LV wall thickness irregular, segmental thickening of some segments did not meet the HCM criterion, the thickest segment 5 of 14 mm and segments 4, 9, 16 of 10 mm (ED);

free wall thickness of the right ventricle (ED/ES) 4/8 mm; myocardium lacked typical features of amyloidosis or features of the fibrous remodeling; low aortic regurgitation; dilatation of pelvicalyceal system in both kidneys partially covered by the study; asymmetry of the skeletal muscle thickness of the chest and upper limbs partially covered by the study, thicker on the left; conclusions: hyperkinetic myocardium, segmental thickening of the LV wall with borderline values for HCM diagnosis — the picture may correspond to HCM with incomplete phenotypic expression.

A biopsy of the abdominal subcutaneous fat was also performed. The histopathological examination did not reveal amyloid.

After exclusion of systemic connective tissue disease and gout by consulting rheumatologist, the patient was referred to a rare disease clinic. The opinion that there are no grounds for suspecting a rare disease was issued. A determined patient searched the information available on the Internet, set himself a preliminary diagnosis (FD) and asked for help from the association of patients ("Association of Families with Fabry Disease"). He obtained relevant data about the places where one should report for biochemical tests and consultation. On the basis of determined enzyme activity, followed by subsequent genetic testing (genetic mutation — c.679C>T (p.Arg227Ter) was found, FD was diagnosed, and indications for enzymatic replacement therapy were confirmed. The patient is awaiting qualification for the drug program. Advanced changes in the central nervous system could be disqualifying.

Discussion

The case is presented, which in the opinion of the authors deserved to be discussed due to the very long period of time that elapsed to form a diagnosis. Paresthesia of the hands and feet, which already appeared in childhood, was mistaken for arthritis and erroneously assessed as gout. Moiseev et al. [6] report that 28/107 patients with FD were diagnosed with the rheumatological condition for many years before the correct diagnosis [6]. Skin lesions typical of FD have been ignored by dermatologists. No one thought about childhood intolerance of heat and physical activity. Cardiovascular symptoms initiated cardiological diagnostics. Changes in the echocardiographic image are typical for FD: LV hypertrophy (usually concentric, and its limitation is an indicator of proper therapy), parallel (ventricular right ventricle) hypertrophy (RV), papillary muscle hypertrophy or dilatation of the ascending aorta (rarely aneurysms). The atria can be enlarged, and benign valve defects occur, and LVEF is usually preserved. Sometimes the visible double outline of the endocardium is associated with the layering of glycosphingolipid accumulation [7–10]. As the disease progresses, LV fibrosis appears, but not RV.

The patient's echocardiographic picture suggested the possibility of HCM phenocopy, but with increasing pitting edema of the lower extremities and recurring joint pain, the diagnostics process was focused on amyloidosis. A visit to the expert centre was not helpful. The long-term diagnostic process lacked not only knowledge (this can be explained by the rarity of the disease), but also discussions between doctors of various specialities. It seems that an attempt to combine the symptoms of many organs and numerous, very unambiguous imaging tests could result in an accurate diagnosis. This story illustrates the need for abroader and multidisciplinary view of the patient — beyond the scope of one speciality.

The Internet search engine, which has been a source of false information many times, has been great for the patient this time.

References

1. Desnick RJ. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Ann Intern Med. 2003; 138(4): 338–346, doi: 10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00014, indexed in Pubmed: 12585833.
2. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. Heart. 2008; 94(2): 153–158, doi: 10.1136/hrt.2006.104026, indexed in Pubmed: 17483124.
3. Kloska A, Tylki-Szymańska A, Węgrzyn G. Lizosomalne choroby spichrzeniowe — ogólna charakterystyka. Post Bioch. 2011; 57: 128–132.
4. Wu JC, Ho CY, Skali H, et al. Cardiovascular manifestations of Fabry disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and alpha-galactosidase A activity. Eur Heart J. 2010; 31(9): 1088–1097, doi: 10.1093/eurheartj/ehp588, indexed in Pubmed: 20061327.
5. Chaves-Markman ÂV, Markman M, Calado E, et al. GLA gene mutation in hypertrophic cardiomyopathy with a new variant description: is it Fabry's disease? Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1): 77–84, doi: 10.5935/abc.20190112, indexed in Pubmed: 31291414.
6. Moiseev S, Karovaikina E, Novikov P, et al. What rheumatologist should know about Fabry disease. Ann Rheum Dis. 2019, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215476, indexed in Pubmed: 31040120.
7. Pieroni M, Chimenti C, Cobelli FDe, et al. Fabry's disease cardiomyopathy. JACC. 2006; 47(8): 1663–1671, doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.070, indexed in Pubmed: 16631007.
8. Niemann M, Weidemann F. Echocardiography in Fabry disease. Cardiogenetics. 2013; 3(1), doi: 10.4081/cardiogenetics.2013.e3.
9. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. Eur Heart J. 2005; 26(12): 1221–1227, doi: 10.1093/eurheartj/ehi143, indexed in Pubmed: 15728649.
10. Beer G, Reinecke P, Gabbert HE, et al. Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Z Kardiol. 2002; 91(12): 992–1002, doi: 10.1007/s00392-002-0870-7, indexed in Pubmed: 12490989.

Folia Cardiologica 2020
tom 15, nr 2, strony 176–181
DOI: 10.5603/FC.2020.0025
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2353–7752

Podsumowanie roku 2019 w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

The summary of the 2019 year in heart failure with reduced ejection fraction

Małgorzata Lelonek

Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Ostatnie lata w niewydolności serca (HF) to czas innowacyjnych terapii. Opublikowanie wyników nowych badań klinicznych spowodowało konieczność usystematyzowania wiedzy i sformułowania praktycznych wskazówek zgodnych z medycyną opartą na dowodach naukowych pochodzących z dużych badań. Z tego powodu w ubiegłym roku opracowano konsensus ekspertów Asocjacji Niewydolności Serca (HFA) Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. W niniejszym artykule przedstawiono najważniejsze zagadnienia dotyczące niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory wraz z komentarzem do opublikowanego konsensusu HFA.

Słowa kluczowe: niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 176–181

Wstęp

Ostatnie lata w niewydolności serca (HF, *heart failure*) charakteryzuje znaczny postęp w zakresie farmakoterapii. Od czasu ogłoszenia wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) w 2016 roku opublikowano kilka istotnych doniesień. Mając to na uwadze, w ubiegłym roku odbyło się spotkanie ekspertów Asocjacji Niewydolności Serca (HFA, *Heart Failure Association*) ESC, którego celem było podsumowanie aktualnego stanu wiedzy i postępowania w HF. W niniejszym artykule przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*) wraz z komentarzem do opublikowanego w „European Journal of Heart Failure" w 2019 roku konsensusu ekspertów HFA ESC [1].

Inhibitory kontransportera sodowo-glukozowego 2

W wytycznych ESC z 2016 roku po raz pierwszy pojawiła się nowa koncepcja farmakoterapii inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i, *sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors*) w związku z wynikami badania EMPA-REG OUTCOME. Jak wiadomo, badanie to nie było poświęcone pacjentom z HF, ale udokumentowanie w nim korzyści z terapii empagliflozyną przyczyniły się do uwzględnienia leku w IIa klasie zaleceń u chorych na cukrzycę typu 2 w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF i przedłużania życia [2]. Od tego czasu opublikowano kolejne subanalizy badania EMPA-REG OUTCOME, w których w odniesieniu do empagliflozyny udokumentowano obniżenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego niezależnie od statusu glikemicznego [3] oraz

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek FESC, FHFA, Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź, e-mail: malgorzata.lelonek@umed.lodz.pl

wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego wyliczonego według *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) *Risk Score* [4]. Poprawę rokowania odnosili chorzy z grupy zarówno wysokiego, jak i niskiego ryzyka. Korzyść kliniczna z terapii empagliflozyną udokumentowano również w zakresie przedłużenia życia we wszystkich grupach wiekowych [5]. Jednakże najwięcej korzyści odnoszą młodzi pacjenci w wieku 45 lat, w przypadku których poprawę przeżycia wyliczono na 4,5 roku.

W kolejnych latach pojawiły się liczne badania z zastosowaniem SGLT2i, w tym między innymi dotyczące empagliflozyny (EMPERIAL, EMPEROR, EMPULSE), dapagliflozyny (DECLARE, DAPA-HF) i kanagliflozyny (CANVAS, CREDENCE). Niektóre z nich już się zakończyły, dlatego we wspomnianym konsensusie informacje o SGLT2i rozszerzono o zastosowanie kolejnych flozyn (z zaleceniem „należy rozważyć"), tj. kanagliflozyny i dapagliflozyny u chorych na cukrzycę typu 2 i schorzenie układu sercowo-naczyniowego lub obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF i hospitalizacji z tego powodu [1]. Natomiast Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 2019 roku zatwierdziła nowe wskazanie dla dapagliflozyny — obniżenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z cukrzycą typu 2 i stwierdzonymi chorobami układu sercowo-naczyniowego lub obciążeni wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Dodatkowym wydarzeniem ubiegłego roku było ogłoszenie podczas kongresu ESC w Paryżu wyników badania DAPA-HF w HFrEF (frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF, *left ventricular ejection fraction*] ≤ 40%), w którym około połowa populacji nie chorowała na cukrzycę [6]. Uczestników poddano randomizacji do dwóch grup: leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg raz/dobę lub przyjmujących placebo. Wszystkich chorych poddano standardowej terapii HFrEF. Pierwszorzędowym, złożonym punktem końcowym było wystąpienia pierwszego epizodu nasilenia HF (tj. hospitalizacja z tego powodu lub pilna interwencja lekarska wymagająca leczenia dożylnego) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Trzeba wyjaśnić, że konstrukcja pierwszorzędowego punktu końcowego w tym badaniu różni się od zastosowanej w innych badaniach i poza hospitalizacją z powodu HF zawiera składową interwencji ambulatoryjnej pod postacią dożylnego podania leku. Analiza składowych punktu końcowego wykazała, że przyjmowanie dapagliflozyny obniżało ryzyko zgonu o 17% oraz ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu nasilenia HF o 30% ($p < 0,05$ dla obu składowych). W populacji DAPA-HF pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 386 z 2373 pacjentów (16,3%) w grupie leczonej dapagliflozyną i u 502 z 2373 pacjentów (21,2%) w grupie przyjmującej placebo. W badaniu DAPA-HF udokumentowano, że stosowanie dapagliflozyny obniża ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego o 26% zarówno u chorych na cukrzycę (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,75; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,63–0,85), jak i pacjentów bez cukrzycy (HR 0,73; 95% CI 0,60–0,88). Stosowanie tej flozyny wpływało też korzystnie na jakość życia. Przełom w terapii HFrEF z zastosowaniem dapagliflozyny polega na tym, że po raz pierwszy lek hipoglikemizujący przynosi korzyść kliniczną udokumentowaną w ramach medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*) pacjentom bez współistniejącej cukrzycy. 5 maja br. FDA zatwierdziła dapagliflozynę w nowym wskazaniu w celu obniżenia ryzyka zgonu z powodu HF i hospitalizacji z powodu HF u dorosłych z HFrEF w II–IV klasie według *New York Heart Association* (NYHA) ze współistniejącą cukrzycą typu 2 oraz bez cukrzycy.

Ze względu na mechanizm działania SGLT2i związany ze zwiększeniem wydalania glukozy z moczem (glukozurią) poprzez zahamowanie jej zwrotnego transportu w cewce proksymalnej, któremu towarzyszy natriureza, można nazwać leki z tej grupy nowoczesnymi diuretykami, choć wyniki ograniczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych uzyskane podczas terapii SGLT2i wskazują na istotne efekty poza działaniem moczopędnym, o charakterze plejotropowym [7]. Dla SGLT2i postuluje się na drodze hamowania pompy sodowo-wodorowej zmniejszenie uszkodzenia serca, hamowanie procesów przerostu, włóknienia i niekorzystnego remodelingu. Grupa ta zmienia szlak metaboliczny komórki mięśnia sercowego, wykorzystując oksydację bogatszych energetycznie ciał ketonowych zamiast wolnych kwasów tłuszczowych lub glukozy, co poprawia funkcjonowanie i wydajność pracy mięśnia sercowego. Z innych korzystnych działań SGLT2i należy wymienić nefroprotekcję, zmniejszenie masy ciała, a także obniżenie ciśnienia tętniczego. Leki z tej grupy wykazują słabe działanie hipoglikemiczne, nie stwarzają ryzyka hipoglikemii, a ryzyko obniżenia estymowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) jest niewielkie (3–5 ml/min) i zazwyczaj występuje na początku terapii. Wydaje się, że jednoczesne stosowanie diuretyków oraz SGLT2i w okresie długoterminowym lub przy intensywnym leczeniu moczopędnym może sprzyjać hiponatremii, dlatego może być konieczna modyfikacja leczenia. Należy również pamiętać o przestrzeganiu zasad higieny okolic intymnych podczas stosowania SGLT2i oraz w przypadku objawów kwasicy ketonowej (nudności, wymioty, bóle brzucha, jadłowstręt, splątanie), będącej możliwym, aczkolwiek rzadkim, powikłaniem po SGLT2i.

ARNI — inhibitor receptora angiotensyny i neprylizyny

Kolejną nowością w terapii HFrEF jest **sakubitril/walsartan w okresie przedwypisowym dla chorych hospitalizowanych**

z powodu zaostrzenia HF. Warto przypomnieć, że inhibitory receptora angiotensyny i neprilizyny (ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*) wprowadzono do terapii HFrEF w 2016 roku po przełomowych wynikach badania PARADIGM-HF dotyczących populacji ambulatoryjnej ze stabilną HFrEF [2]. Od tego czasu ukazało się wiele subanaliz badania PARADIGM-HF, w których w odniesieniu do leku sakubitril/walsartan udokumentowano przedłużenie życia w HFrEF [8], obniżenie ryzyka zapadalności na cukrzycę wymagającą insulinoterapii [9], niższe ryzyko ciężkiej hiperpotasemii (> 6,0 mmol/l) i pogorszenia funkcji nerek w porównaniu z leczeniem enalaprilem i antagonistami receptora AT1 dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin AT1 receptor blockers*) i antagonistami receptora mineralokortykoidowego (MRA, *mineralocorticoid receptor antagonists*) [10, 11]. Natomiast w nowych badaniach — TRANSITION [12] i PIONEER-HF [13] — udokumentowano korzyść kliniczną z terapii ARNI u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej manifestacji HFrEF (*de novo* lub zaostrzenie przewlekłej) w okresie przedwypisowym oraz w pierwszych tygodniach po wypisaniu, czyli w okresie *vulnerable phase*. *Vulnerable phase* charakteryzuje się wysokim ryzykiem rehospitalizacji z powodu zaostrzeń HF, zgonów oraz nadmiernej aktywacji neurohormonalnej. W obu badaniach uczestniczyła dość liczna grupa chorych z HF *de novo* w badaniu PIONEER-HF — 35%, a w badaniu TRANSITION — 28,9%.

W badaniach TRANSITION i PIONEER-HF udokumentowano, że rozpoczęcie terapii ARNI w okresie przedwypisowym jest bezpieczne i wiąże się z wczesną i utrzymującą się poprawą w zakresie obniżenia ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń klinicznych oraz stężeń biomarkerów (N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B [NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*], troponina oznaczana metodą wysokoczułą [hsTnT, *high-sensitivity troponin T*]), wskazując na patofizjologiczne korzyści w populacji z HFrEF [12, 13].

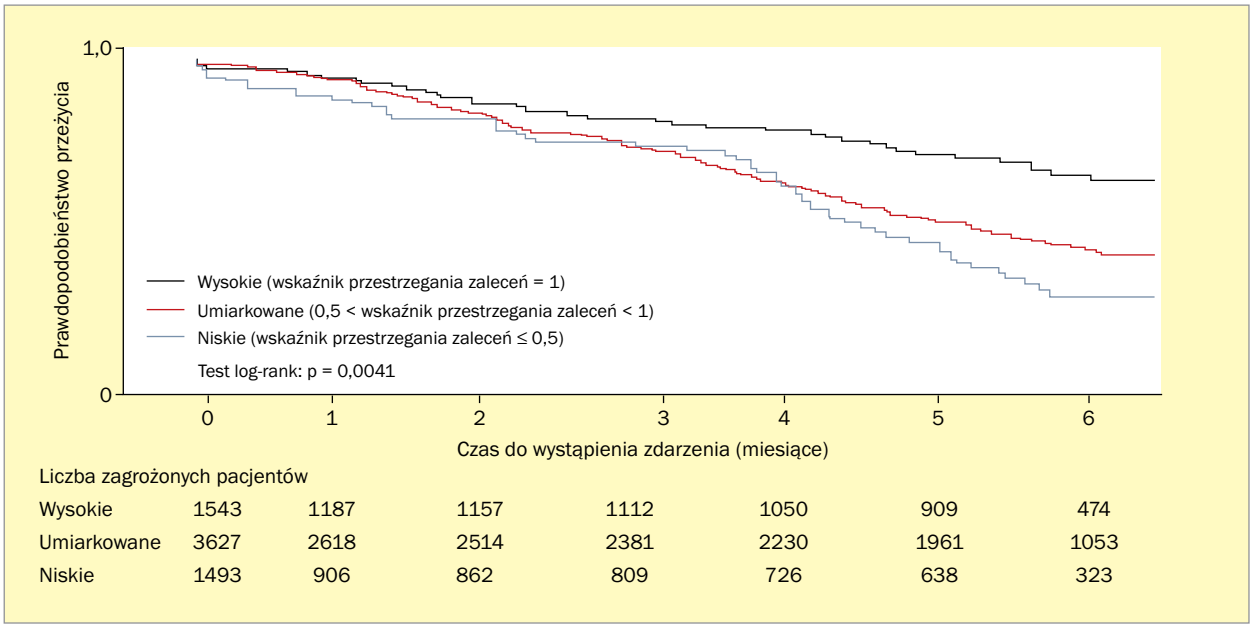
Wobec braku terapii poprawiających przeżycie w ostrej HF wyniki badań TRANSITION oraz PIONEER-HF zyskały istotne znaczenie i zostały uwzględnione w konsensusie w postaci następującego zalecenia: **rozpoczęcie terapii lekiem sakubitril/walsartan można rozważyć zamiast ACEI czy ARB po uzyskaniu stabilności hemodynamicznej u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej manifestacji HF (*de novo* lub zaostrzenie przewlekłej) w celu poprawy rokowania w okresie krótkoterminowym i dla ułatwienia prowadzenia leczenia (uniknięcie leczenia ACEI z zasadą zwiększania dawek i przełączania na ARNI)** [1]. Dla rozpoczęcia terapii ARNI w okresie przedwypisowym istotne są kryteria stabilności hemodynamicznej, które określono w wyżej wymienionych badaniach, tj. przez co najmniej 6 h brak podaży dożylnej leków moczopędnych i rozszerzających naczynia oraz 24 h bez podawania dożylnych leków inotropowych oraz skurczowe ciśnienie tętnicze co najmniej 100 mm Hg bez objawowego niedociśnienia tętniczego. Lek okazał się bezpieczny w tej grupie chorych.

Strategie farmakoterapii w HFrEF

W konsensusie podkreślono rolę strategii poprawiających przestrzeganie wytycznych dotyczących stosowania farmakoterapii w HF. Ciągle aktualnym problemem pozostaje nieoptymalne wykorzystywanie istniejących metod farmakoterapii w praktyce klinicznej. Duża część chorych z HFrEF nie jest poddana odpowiedniej farmakoterapii w adekwatnych dawkach, a warto przypomnieć, że w przypadku terapii modyfikujących przebieg HF o udokumentowanej skuteczności największe korzyści kliniczne są osiągane, gdy stosuje się terapeutyczne dawki docelowe. U części chorych nie jest również prowadzona optymalizacja farmakoterapii przed zastosowaniem elektroterapii. Natomiast wykorzystanie urządzeń wszczepialnych jest zbyt małe w porównaniu z istniejącymi potrzebami. W konsensusie przytoczono wyniki dwóch badań z obszaru przestrzegania wytycznych stosowania farmakoterapii — rejestr QUALIFY przeprowadzony u pacjentów ambulatoryjnych ze stabilną HFrEF [14, 15] oraz badanie BIOSTAT-CHF w populacji po przebytym zaostrzeniu HF [16]. Dane dotyczące polskiej populacji rejestru QUALIFY opublikowano w „Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej" [17]. Udokumentowano, że przestrzeganie wytycznych na dobrym poziomie, czyli standardowa terapia ACEI/lekami beta-adrenolitycznymi/MRA oraz iwabradyna jeśli wskazana, z uzyskaniem co najmniej 50% rekomendowanych dawek docelowych, prowadziło do poprawy rokowania (ryc. 1).

Natomiast w badaniu BIOSTAT-CHF [16], które było zaprojektowane do oceny zwiększania dawki ACEI/ARB i/lub beta-adrenolityku, podobnie jak w QUALIFY, udokumentowano wyższe ryzyko zgonu i/lub hospitalizacji z powodu HF u pacjentów przyjmujących mniejsze dawki, tj. mniej niż 50% docelowej dawki terapeutycznej. Wyniki powyższych badań jednoznacznie wskazują, że optymalizacja terapii jest właściwą drogą do poprawy rokowania i uniknięcia wielu hospitalizacji w populacji z HFrEF.

Poszukując **najlepszych rozwiązań terapeutycznych służących poprawie rokowania pacjenta z HFrEF**, należy wspomnieć analizę sieciową Komajdy i wsp. [18] z wytypowaniem najbardziej efektywnych połączeń lekowych. W tabeli 1 przedstawiono schematy leczenia i udokumentowane efekty kliniczne w zakresie obniżenia ryzyka wystąpienia śmiertelności całkowitej, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z jakiejkolwiek przyczyny i hospitalizacji z powodu HF. Z ograniczeń tej analizy należy wymienić brak analiz innych połączeń lekowych, wśród których najbardziej interesującym wydaje się uwzględnienie w schemacie



Rycina 1. Przestrzeganie zaleceń w zakresie farmakoterapii w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory a prawdopodobieństwo przeżycia na podstawie rejestru QUALIFY (na podstawie [15])

Tabela 1. Najbardziej efektywne terapie według analizy sieciowej Komajdy i wsp. [18]

Terapia	Obniżenie ryzyka zgonu (%)	Obniżenie ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego (%)	Obniżenie ryzyka hospitalizacji (%)	Obniżenie ryzyka hospitalizacji z powodu HF (%)
ARNI + β-adrenolityk + MRA	62	64	42	75
ACEI + β-adrenolityk + MRA + iwabradyna	59	59	42	73

ARNI (*angiotensin receptor neprilysin inhibitor*) — antagonista receptora angiotensyny i inhibitor neprylizyny; MRA (*mineralocorticoid receptor antagonists*) — antagoniści receptora mineralokortykoidowego; ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*) — inhibitory konwertazy angiotensyny

połączenia ARNI + iwabradyna, ale jest to zagadnienie wymagające przeprowadzenia nowych badań.

Elektroterapia, interwencje i inne terapie

W konsensusie [1] znalazły się również informacje na temat:

— **wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) i wyników badania DANISH**, które powodują, że z większym dystansem niż wcześniej w aspekcie kwalifikacji do ICD postrzega się populację po 70. roku życia z HFrEF o etiologii nieniedokrwiennej i pacjentów obciążonych chorobami towarzyszącymi, które zwiększają ryzyko wystąpienia zgonu z innej przyczyny niż nagła śmierć sercowa. Najwięcej korzyści w badaniu DANISH odnieśli pacjenci z etiologią niedokrwienną HFrEF w młodszych grupach wiekowych (< 59 lat), u których wszczepienie ICD zmniejszyło śmiertelność o blisko połowę;

— **ablacji migotania przedsionków** (*można rozważyć*), wskazując na strategię leczenia inwazyjnego (izolacja żył płucnych) jako lepszą niż farmakologiczna u pacjentów z HFrEF i objawami napadowej arytmii, natomiast w przypadku przetrwałego migotania przedsionków ablację można rozważyć u chorych z HFrEF, u których arytmia zaostrza objawy HF, przy wysokim prawdopodobieństwie utrzymania rytmu zatokowego oraz planach terapii resynchronizującej (CRT, *cardiac resynchronisation therapy*) lub obecności urządzenia. W badaniach CASTLE-AF i CABANA, choć budzą kontrowersje głównie ze względu na ich konstrukcję, z pewnością udokumentowano poprawę dystansu w teście 6-minutowego chodu (6MWT, *6 minute walk test*) i jakości życia u pacjentów z rytmem zatokowym po ablacji. Natomiast ablację węzła przedsionkowo-komorowego zazwyczaj z dwukomorową stymulacją *można rozważyć* w sytuacji nieskutecznej lub niemożliwej do wykonania izolacji żył

płucnych, jeśli napady migotania przedsionków prowokują nasilenie HF;
- **zastosowania riwaroksabanu w dawce 2 razy 2,5 mg dodanego do terapii kwasu acetylosalicylowego** *można rozważyć* w ambulatoryjnej populacji w I–II klasie NYHA z EF > 30% w celu zmniejszenia częstości udarów mózgu lub przemijającego niedokrwienia mózgu oraz zgonów sercowo-naczyniowych, nie odnotowano korzyści z tej terapii dla poprawy rokowania w HF czy redukcji hospitalizacji z powodu HF (wyniki badania COMMANDER-HF);
- **czynnościowa niedomykalność mitralna (FMR, *functional mitral regurgitation*)** w świetle wyników COAPT i MITRA-FR (MitraClip) oraz PRIME (sakubitril/walsartan): badania z Mitraclip różnią się w zakresie populacji i nie powinny być porównywane, ale przeprowadzenie ich pozwoliło zidentyfikować chorych odnoszących korzyść z zabiegu Mitraclip (kryteria COAPT) (*można rozważyć*), natomiast badanie PRIME choć przeprowadzone na stosunkowo małej populacji liczącej 118 pacjentów, udokumentowało podczas terapii ARNI korzystny odwrotny remodeling w ocenie echokardiograficznej ze zmniejszeniem efektywnego pola FMR. Wyniki badania PRIME wskazują na konieczność optymalizacji farmakoterapii pacjentów z HFrEF i współistniejącą FMR, przed ostateczną kwalifikacją do działań inwazyjnych;
- **leków wiążących potas** (Patiromer i ZS-9): eksperci wskazują, że u chorych z HFrEF niezależnie od współistniejącej przewlekłej choroby nerek, *można rozważyć* leki wiążące potas, jeśli wobec hiperkaliemii nie jest możliwe zastosowanie MRA oraz innych inhibitorów RAAS lub uzyskanie dawki terapeutycznej docelowej MRA. Patiromer to niewchłanialny polimer ze zdolnością wymiany kationów, który jako przeciwjon zawiera kompleks wapń-sorbitol, w przeciwieństwie do sodu, który zawiera ZS-9. Patiromer zwiększa wydalanie potasu w kale poprzez wiązanie potasu w świetle przewodu pokarmowego. Lek w grupie chorych z HF przebadano w badaniu PEARL-HF, w którym udokumentowano, ze więcej chorych mogło stosować spironolakton w dawce 50 mg w grupie nowego leku niż w grupie placebo (91% *vs.* 74%, p = 0,019). Dla możliwości pełnego leczenia HFrEF lekami modyfikującymi przebieg choroby leki wiążące potas mają niewątpliwie istotne znaczenie kliniczne. Aktualnie trwają badania dla oceny poprawy rokowania w HFrEF podczas terapii tą grupą leków;
- **modulacja kurczliwości mięśnia sercowego** – metoda przeznaczona dla chorych z HFrEF (EF 25-45%) i z wąskim QRS poniżej 130 ms (*można rozważyć*). Na obecnym etapie badań udokumentowano, że poprawia jakość życia, wymaga oceny wpływu na chorobowość i umieralność. Procedura nie jest refundowana w Polsce;
- **urządzeń wspomagających pracę komór** – eksperci wskazują *HeartMate 3* (*należy rozważyć*) zamiast *HeartMate 2* ze względu na większy odsetek 2-letnich przeżyć i mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych. Dostępność do tego typu terapii w Polsce jest jednak ograniczona i możliwa jedynie w ośrodkach najwyższej referencyjności.

Wnioski

Podsumowując aktualny stan wiedzy, w kolejnych wytycznych ESC w 2021 roku zapewne czeka nas zmiana standardowej terapii HFrEF z wyższym pozycjonowaniem ARNI, włączenie SGLT2i do algorytmu postępowania terapeutycznego oraz preferowanie najbardziej efektywnych połączeń terapii w celu poprawy rokowania z uwzględnieniem przestrzegania zaleceń (dawki terapeutyczne docelowe) i budowanie zespołów wielospecjalistycznej opieki. Być może pojawią się w wytycznych również nowe inne terapie, dla których badania zostały aktualnie zakończone.

Konflikt interesów

Badania kliniczne i wykłady dla firm Novartis, Boehringer Ingelheim, Servier, Astra.

Abstract

The last years it is a good time in heart failure (HF) for innovative therapy. The results of new trials which were published after the last 2016 guidelines for HF need the systematic approach and provide evidence-based guidance for clinical practice. For that reason in the last year 2019 the experts of Heart Failure Association (HFA) European Society of Cardiology published the consensus. The present article summarized the main issues regarding heart failure with reduced ejection fraction together with comment based on the HFA expert consensus.

Key words: heart failure with reduced ejection fraction

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 176–181

Piśmiennictwo

1. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019; 21(10): 1169–1186, doi: 10.1002/ejhf.1531, indexed in Pubmed: 31129923.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016; 18(8): 891–975, doi: 10.1002/ejhf.592, indexed in Pubmed: 27207191.
3. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. Circulation. 2018; 138(17): 1904–1907, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035759, indexed in Pubmed: 30354665.
4. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. Circulation. 2019; 139(11): 1384–1395, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778, indexed in Pubmed: 30586757.
5. Claggett B, Lachin JM, Hantel S, et al. Long-term benefit of empagliflozin on life expectancy in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease. Circulation. 2018; 138(15): 1599–1601, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033810, indexed in Pubmed: 30354516.
6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019; 381(21): 1995–2008, doi: 10.1056/NEJMoa1911303, indexed in Pubmed: 31535829.
7. Vaduganathan M, Claggett BL, Solomon SD. How do SGLT-2 inhibitors work to prevent heart failure? JACC Heart Fail. 2020; 8(1): 67–69, doi: 10.1016/j.jchf.2019.11.009, indexed in Pubmed: 31896418.
8. Claggett B, Packer M, McMurray JJV, et al. PARADIGM-HF Investigators. Estimating the long-term treatment benefits of sacubitril-valsartan. N Engl J Med. 2015; 373(23): 2289–2290, doi: 10.1056/NEJMc1509753, indexed in Pubmed: 26630151.
9. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5(5): 333–340, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30087-6, indexed in Pubmed: 28330649.
10. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol. 2017; 2(1): 79–85, doi: 10.1001/jamacardio.2016.4733, indexed in Pubmed: 27842179.
11. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. JACC Heart Fail. 2018; 6(6): 489–498, doi: 10.1016/j.jchf.2018.02.004, indexed in Pubmed: 29655829.
12. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2019; 21(8): 998–1007, doi: 10.1002/ejhf.1498, indexed in Pubmed: 31134724.
13. 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.
14. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, et al. QUALIFY Investigators. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. Eur J Heart Fail. 2016; 18(5): 514–522, doi: 10.1002/ejhf.510, indexed in Pubmed: 27095461.
15. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, et al. QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. Eur J Heart Fail. 2017; 19(11): 1414–1423, doi: 10.1002/ejhf.887, indexed in Pubmed: 28463464.
16. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. Eur Heart J. 2017; 38(24): 1883–1890, doi: 10.1093/eurheartj/ehx026, indexed in Pubmed: 28329163.
17. Opolski G, Ozierański K, Lelonek M, et al. Adherence to the guidelines on the management of systolic heart failure in ambulatory care in Poland. Data from the international QUALIFY survey. Pol Arch Intern Med. 2017; 127(10): 657–665, doi: 10.20452/pamw.4083, indexed in Pubmed: 28786405.
18. Komajda M, Böhm M, Borer JS, et al. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2018; 20(9): 1315–1322, doi: 10.1002/ejhf.1234, indexed in Pubmed: 29806165.

Folia Cardiologica 2020
vol. 15, no. 2, pages 182–187
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2353–7752

The summary of the 2019 year in heart failure with reduced ejection fraction

Małgorzata Lelonek

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

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Lelonek M. Podsumowanie roku 2019 w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Folia Cardiol. 2020; 15(2): 176–181. DOI: 10.5603/FC.2020.0025. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

The last years it is a good time in heart failure (HF) for innovative therapy. The results of new trials which were published after the last 2016 guidelines for HF need the systematic approach and provide evidence-based guidance for clinical practice. For that reason in the last year 2019 the experts of Heart Failure Association (HFA) European Society of Cardiology published the consensus. The present article summarized the main issues regarding heart failure with reduced ejection fraction together with comment based on the HFA expert consensus.

Key words: heart failure with reduced ejection fraction

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 182–187

Introduction

Recent years in the heart failure (HF) domain have been marked by significant progress in pharmacotherapy. Since the publication of guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) in 2016, several important reports have been published. With this in mind, an expert meeting of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC was held last year to summarise the current state of knowledge and procedures in HF. This article presents the most important information regarding heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF), along with a commentary on the consensus of HFA ESC experts which was published in the "European Journal of Heart Failure" in 2019 [1].

Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors

In the ESC guidelines of 2016, a new concept of pharmacotherapy with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) appeared for the first time, in connection with the results of the EMPA-REG OUTCOME study. As is known, this study was not dedicated to patients with HF, but the benefits of empagliflozin therapy documented in it contributed to the incorporation of the drug in class IIa recommendation in patients with type 2 diabetes mellitus in order to prevent or delay the onset of HF and to prolong life [2]. Since then, subsequent sub-analyses of the EMPA-REG OUTCOME study have been published, in which empagliflozin has been documented to reduce the risk of a primary endpoint regardless of glycaemic status [3] and baseline cardiovascular risk calculated according to Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Risk Score [4]. Patients from both, high and low risk groups have improved their prognosis. A clinical benefit of empagliflozin therapy has also been documented in terms of life extension in all age groups [5]. However, young patients aged 45 years benefit most, since their improvement in survival is calculated at 4.5 years.

Numerous studies using SGLT2i have appeared in the following years, including, among others, empagliflozin (EMPERIAL, EMPEROR, EMPULSE), dapagliflozin (DECLARE, DAPA-HF) and canagliflozin (CANVAS, CREDENCE). Some of them have already been completed, therefore, in

Address for correspondence: Małgorzata Lelonek Professor, MD, PhD, FESC, FHFA, Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź, Poland, phone +48 42 639 35 71, fax +48 42 639 37 30, e-mail: malgorzata.lelonek@umed.lodz.pl

the mentioned consensus, information about SGLT2i has been extended to include the use of further flozins (with the recommendation 'should be considered'), *i.e.* canagliflozin and dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease or high cardiovascular risk to prevent or delay the onset of HF and hospitalisation for this reason [1]. And the Food and Drug Administration (FDA) in 2019 approved a new indication for dapagliflozin — to reduce the risk of HF hospitalisation in patients with type 2 diabetes mellitus and known cardiovascular disease or with multiple cardiovascular risk factors.

An additional event last year was the announcement of the results of the DAPA-HF study in HFrEF (left ventricular ejection fraction [LVEF] ≤ 40%) at the ESC Congress in Paris, in which about half of the population did not have diabetes mellitus [6]. Participants were randomised into two groups: treated with 10 mg dapagliflozin once daily or receiving placebo. All patients underwent standard HFrEF therapy. The primary composite endpoint was the onset of the first episode of HF intensity (*i.e.* hospitalisation due to this reason or urgent medical intervention requiring intravenous therapy) or cardiovascular death. It should be clarified that the design of the primary endpoint in this study differs from that used in other studies and, apart from hospitalisation for HF, includes a component of outpatient intervention in the form of intravenous drug administration. The analysis of endpoint components showed that taking dapagliflozin reduced the risk of death by 17% and the risk of the first episode of HF intensity by 30% ($p < 0.05$ for both components). In the DAPA-HF population, the primary endpoint occurred in 386 of 2,373 patients (16.3%) in the dapagliflozin group and 502 of 2,373 patients (21.2%) in the placebo group. In the DAPA-HF study, dapagliflozin has been documented to reduce the risk of a primary endpoint by 26% in both, diabetes mellitus patients (hazard ratio [HR] 0.75; 95% confidence interval [CI] 0.63–0.85), as well as non-diabetic patients (HR 0.73; 95% CI 0.60–0.88). The use of this flozin also had a positive effect on the quality of life. The breakthrough in HFrEF therapy with dapagliflozin is that for the first time a hypoglycaemic drug provides the clinical benefit documented in evidence-based medicine (EBM) for patients without concomitant diabetes mellitus. On 5 May this year the FDA approved dapagliflozin in a new indication to reduce the risk of HF death and hospitalisation due to HF in adults with HFrEF in class II–IV according to the New York Heart Association (NYHA) with concomitant type 2 diabetes mellitus and without diabetes mellitus.

Due to mechanism of action of SGLT2i associated with the increase of urinary glucose excretion (glucosuria) by inhibiting its reverse transport in the proximal tubule, which is accompanied by natriuresis, the drugs of this group can be called modern diuretics, although the results of reduced cardiovascular events obtained during SGLT2i therapy indicate significant effects beyond the diuretic effect, of pleiotropic character [7]. It is postulated that SGLT2i reduce heart damage, inhibit the processes of hypertrophy, fibrosis and adverse remodelling by inhibiting the sodium hydrogen pump. This group changes metabolic pathway of a heart muscle cell, using oxidation of energy-richer ketone bodies instead of free fatty acids or glucose, which improves myocardial function and performance. Other beneficial effects of SGLT2i include nephroprotection, weight loss, and lowering of blood pressure. Drugs from this group show weak hypoglycaemic activity, do not pose the risk of hypoglycaemia, and the risk of lowering the estimated glomerular filtration rate (eGFR) is small (3–5 mL/min) and usually occurs at the beginning of therapy. It seems that concomitant use of diuretics and SGLT2i in the long term or with intensive diuretic therapy may promote hyponatraemia, therefore modification of treatment may be necessary. It is also important to remember to follow the rules of hygiene of the intimate area when using SGLT2i and in case of symptoms of ketoacidosis (nausea, vomiting, abdominal pain, anorexia, confusion), which is a possible although rare complication after taking SGLT2i.

ARNI — angiotensin receptor neprilysin inhibitor

Another novelty in HFrEF therapy is **sacubitril/valsartan in pre-discharge period for patients hospitalised due to HF exacerbation.** It is worth recalling that angiotensin receptor neprilysin inhibitors (ARNI) were introduced into HFrEF therapy in 2016, after the breakthrough results of the PARADIGM-HF study in the outpatient population with stable HFrEF [2]. Since then, many subanalyses of the PARADIGM-HF study have been published, in which with respect to sacubitril/valsartan life extension in HFrEF has been documented [8], as well as a lower risk of developing diabetes mellitus requiring insulin therapy [9], a lower risk of severe hyperpotasemia (> 6.0 mmol/L) and deterioration of renal function, compared to treatment with enalapril and angiotensin AT1 receptor blockers (ARB) and mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) [10, 11]. On the other hand, the new studies — TRANSITION [12] and PIONEER-HF [13] — have documented the clinical benefit of ARNI therapy in patients hospitalised due to acute manifestation of HFrEF (*de novo* or chronic exacerbation) in pre-discharge period and in the first weeks after discharge, *i.e.* vulnerable phase. Vulnerable phase is characterised by a high risk of rehospitalisation due to HF exacerbations, deaths and excessive neurohormonal activation. In both studies participated a quite large group of patients with HF *de novo*; in the PIONEER-HF study — 35%, and in the TRANSITION study — 28.9%.

In the TRANSITION and PIONEER-HF studies, it was documented that starting ARNI therapy in pre-discharge period is safe and is associated with early and sustained improvement in reducing the risk of major clinical events

and biomarker levels (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide [NT-proBNP], high-sensitivity troponin T [hsTnT), indicating the pathophysiological benefits in population with HFrEF [12, 13].

In the absence of therapies to improve survival in acute HF, the results of the TRANSITION and PIONEER-HF studies have gained significant importance and have been included in the consensus in the form of the following recommendation: **initiation of therapy with sacubitril/valsartan instead of ACEI or ARB may be considered once haemodynamic stability has been achieved in patients hospitalised for acute HF manifestation (*de novo* or chronic exacerbation) in order to improve short-term prognosis and facilitate treatment (avoidance of ACEI treatment with the principle of increasing doses and switching to ARNI)** [1]. For initiation of ARNI therapy in pre-discharge period, the haemodynamic stability criteria, as defined in the above mentioned studies, are significant, *i.e.* lack of intravenous supply of diuretics and vasodilators for at least 6 h, as well as 24 h without administration of intravenous inotropic drugs and systolic blood pressure at least 100 mm Hg without symptomatic hypotension. The drug proved safe in this group of patients.

Pharmacotherapy strategies in HFrEF

The consensus emphasized the role of strategies to improve compliance with guidelines for the use of pharmacotherapy in HF. The suboptimal use of existing pharmacotherapy methods in clinical practice remains an ongoing problem. A large proportion of patients with HFrEF do not undergo adequate pharmacotherapy at adequate doses, and it should be reminded that in case of modifying therapies for HF treatment with proven efficacy, the greatest clinical benefits are achieved when therapeutic target doses are used. In some patients also pharmacotherapy optimisation before the use of electrotherapy is not carried out. What is more, the use of implantable devices is too small, compared to existing needs. The consensus quotes the results of two studies in the area of compliance with pharmacotherapy guidelines — the QUALIFY registry conducted in outpatient patients with stable HFrEF [14, 15] and the BIOSTAT-CHF study in the population with past HF exacerbation [16]. Data on Polish population of the QUALIFY registry were published in "Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej" ("Polish Archives of Internal Medicine") [17]. It has been documented that compliance with the guidelines at a good level, *i.e.* standard ACEI/beta-adrenolytics/MRA and ivabradine therapy, if recommended, with at least 50% of the recommended target doses, led to improved prognosis (Figure 1).

While, in the BIOSTAT-CHF study [16], which was designed to assess the dose increase of ACEI/ARB and/or beta-adrenolytic, as in QUALIFY, a higher risk of death and/or hospitalisation due to HF was documented in patients taking lower doses, *i.e.* less than 50% of the target therapeutic dose. The results of the above studies clearly indicate that optimisation of therapy is the right way to improve the prognosis and to avoid many hospitalisations in the population with HFrEF.

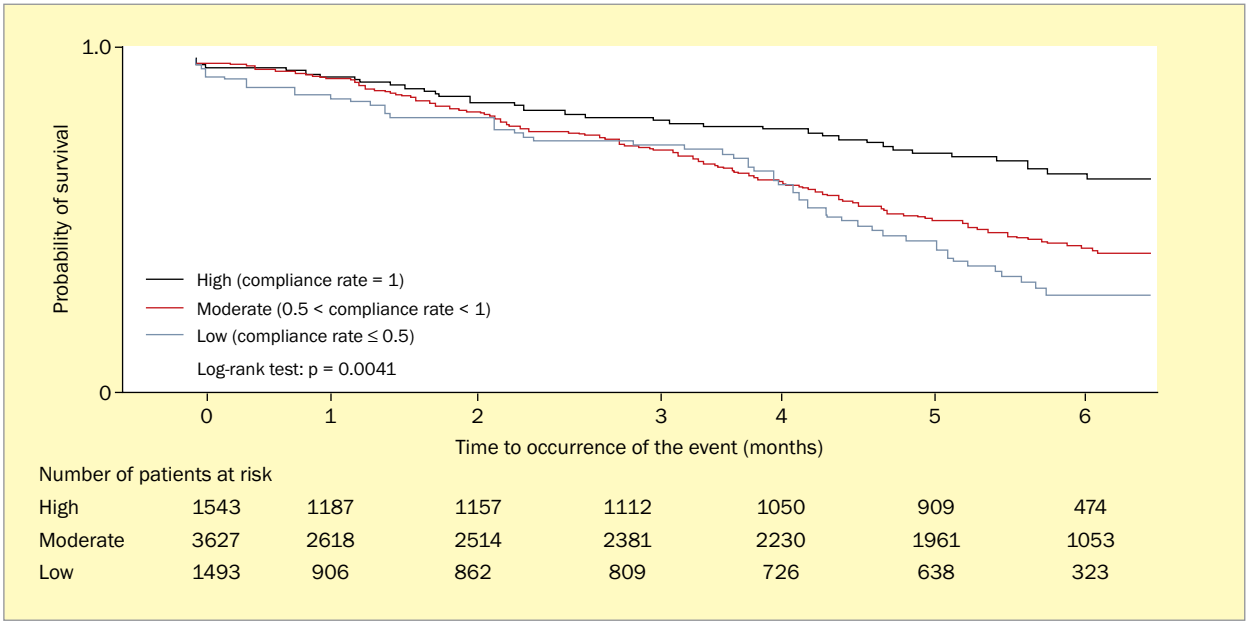


Figure 1. Adherence to pharmacotherapy recommendations in heart failure with reduced left ventricular ejection fraction and survival probability based on the QUALIFY registry (based on [15])

Table 1. The most effective therapies according to the network analysis of Komajda et al. (source [18])

Therapy	Reduction of risk of death [%]	Reduction of risk of cardiovascular death [%]	Reduction of risk of hospitalisation [%]	Reduction of risk of hospitalisation for HF [%]
ARNI + β-adrenolytic + MRA	62	64	42	75
ACEI + β-adrenolytic + MRA + ivabradine	59	59	42	73

ARNI — angiotensin receptor neprilysin inhibitor; MRA — mineralocorticoid receptor antagonists; ACEI — angiotensin-converting enzyme inhibitors

When looking for **the best therapeutic solutions to improve the prognosis of a patient with HFrEF**, the network analysis of Komajda et al. [18] should be mentioned, with the selection of the most effective drug combinations. Table 1 presents treatment regimens and clinical measures for reducing the risk of total mortality, death from cardiovascular causes, hospitalisation for any cause and hospitalisation due to HF. The limitations of this analysis include the lack of analyses of other drug combinations, among which the most interesting seems to include the ARNI + ivabradine combination in the scheme, but this is an issue that requires new research.

Electrotherapy, interventions and other therapies

The consensus [1] also contains information on:

- **implantable cardioverter-defibrillator (ICD) and results of the DANISH study**, which make that the population after 70 years of age with HFrEF of non-ischaemic aetiology and patients with concomitant diseases which increase the risk of death from other causes than sudden cardiac death, are perceived with a greater distance than before in terms of qualification for ICD. The greatest benefit in the DANISH study was achieved by patients with ischaemic aetiology of HFrEF in younger age groups (< 59 years), in whom ICD implantation reduced mortality by nearly half;
- **ablation of atrial fibrillation** (*may be considered*), indicating an invasive treatment strategy (pulmonary vein isolation) as better than pharmacological one in patients with HFrEF and symptoms of paroxysmal arrhythmia, whereas in case of persistent atrial fibrillation, ablation may be considered in patients with HFrEF whose arrhythmia exacerbates HF symptoms, with high probability of maintaining the sinus rhythm and cardiac resynchronisation therapy (CRT) plans or presence of the device. In the CASTLE-AF and CABANA studies, although they are controversial mainly due to their design, there has certainly been evidence of improvements in distance in the 6-minute walk test (6MWT) and quality of life in patients with sinus rhythm after ablation. While, atrioventricular node ablation usually with two-chamber pacing *may be considered* in a situation of ineffective or impossible isolation of pulmonary veins if atrial fibrillation attacks provoke an increase in HF;
- **use of rivaroxaban at a dose of 2 times 2.5 mg added to therapy with acetylsalicylic acid** *may be considered* in outpatient population in NYHA class I–II with EF > 30% to reduce the incidence of strokes or transient ischaemic attack and cardiovascular deaths; no benefit has been reported from this therapy to improve the prognosis in HF or to reduce hospitalisation due to HF (results of the COMMANDER-HF study);
- **functional mitral regurgitation (FMR)** in the light of the results of COAPT and MITRA-FR (MitraClip) and PRIME (sacubitril/valsartan): studies with Mitraclip vary in terms of population and should not be compared, but carrying out these studies allowed to identify patients benefiting from the Mitraclip procedure (COAPT criteria) (*may be considered*), whereas the PRIME study, although conducted on a relatively small population of 118 patients, documented, during ARNI therapy, a beneficial reverse remodelling in echocardiographic assessment with a reduction of effective FMR field. Results of the PRIME study indicate the need to optimise the pharmacotherapy of patients with HFrEF and concomitant FMR, prior to final qualification for invasive activities;
- **potassium-binding drugs** (Patiromer and ZS-9): experts indicate that in patients with HFrEF regardless of concomitant chronic kidney disease, potassium-binding drugs *may be considered* if it is not possible to use MRA and other RAAS inhibitors or to achieve a therapeutic target dose of MRA due to presence of hyperkalaemia. Patiromer is a non-absorbable polymer which has the ability to exchange cations and which, being a counter-ion, contains a calcium-sorbitol complex, instead of sodium, which is present in ZS-9. Patiromer increases faecal potassium excretion by binding potassium in lumen of the gastrointestinal tract. The drug was tested in a group of patients with HF in the PEARL-HF study, which documented that more patients could use 50 mg spironolactone in the new drug group than in the placebo group (91% vs.

74%, p = 0.019). For the possibility of a full HFrEF treatment with disease-modifying drugs, potassium-binding drugs are undoubtedly of significant clinical importance. Research to assess the improvement of prognosis in HFrEF during therapy with this group of drugs is currently underway;

- **myocardial contractility modulation** — a method intended for patients with HFrEF (EF 25–45%) and a narrow QRS below 130 ms (*may be considered*). At the current stage of research, it has been documented that the method improves the quality of life and requires an assessment of the impact on morbidity and mortality. The procedure is not refundable in Poland;
- **ventricular assist devices** — experts point to HeartMate 3 (*should be considered*) instead of HeartMate 2 due to the higher 2-year survival rate and fewer adverse events. However, the availability of this type of therapy in Poland is limited and possible only in the highest reference centres.

Conclusions

To summarise the current state of knowledge, in the next ESC guidelines in 2021 we will probably face a change of standard HFrEF therapy with higher ARNI positioning, incorporation of SGLT2i in the therapeutic algorithm and preference of the most effective combinations of therapy to improve prognosis with respect to compliance with recommendations (target therapeutic doses) and building teams of multi-specialist care. Perhaps new therapies, for which research has now been completed, will also appear in the guidelines.

Conflict of interest

Clinical trials and lectures for Novartis, Boehringer Ingelheim, Servier, Astra.

References

1. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019; 21(10): 1169–1186, doi: 10.1002/ejhf.1531, indexed in Pubmed: 31129923.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016; 18(8): 891–975, doi: 10.1002/ejhf.592, indexed in Pubmed: 27207191.
3. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. Circulation. 2018; 138(17): 1904–1907, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035759 , indexed in Pubmed: 30354665.
4. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. Circulation. 2019; 139(11): 1384–1395, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778, indexed in Pubmed: 30586757.
5. Claggett B, Lachin JM, Hantel S, et al. Long-term benefit of empagliflozin on life expectancy in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease. Circulation. 2018; 138(15): 1599–1601, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033810, indexed in Pubmed: 30354516.
6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019; 381(21): 1995–2008, doi: 10.1056/NEJMoa1911303, indexed in Pubmed: 31535829.
7. Vaduganathan M, Claggett BL, Solomon SD. How do SGLT-2 inhibitors work to prevent heart failure? JACC Heart Fail. 2020; 8(1): 67–69, doi: 10.1016/j.jchf.2019.11.009, indexed in Pubmed: 31896418.
8. Claggett B, Packer M, McMurray JJV, et al. PARADIGM-HF Investigators. Estimating the long-term treatment benefits of sacubitril-valsartan. N Engl J Med. 2015; 373(23): 2289–2290, doi: 10.1056/NEJMc1509753, indexed in Pubmed: 26630151.
9. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5(5): 333–340, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30087-6, indexed in Pubmed: 28330649.
10. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol. 2017; 2(1): 79–85, doi: 10.1001/jamacardio.2016.4733, indexed in Pubmed: 27842179.
11. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. JACC Heart Fail. 2018; 6(6): 489–498, doi: 10.1016/j.jchf.2018.02.004, indexed in Pubmed: 29655829.
12. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2019; 21(8): 998–1007, doi: 10.1002/ejhf.1498, indexed in Pubmed: 31134724.
13. 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.
14. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, et al. QUALIFY Investigators. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. Eur J Heart Fail. 2016; 18(5): 514–522, doi: 10.1002/ejhf.510, indexed in Pubmed: 27095461.

15. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, et al. QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. Eur J Heart Fail. 2017; 19(11): 1414–1423, doi: 10.1002/ejhf.887, indexed in Pubmed: 28463464.
16. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. Eur Heart J. 2017; 38(24): 1883–1890, doi: 10.1093/eurheartj/ehx026, indexed in Pubmed: 28329163.
17. Opolski G, Ozierański K, Lelonek M, et al. Adherence to the guidelines on the management of systolic heart failure in ambulatory care in Poland. Data from the international QUALIFY survey. Pol Arch Intern Med. 2017; 127(10): 657–665, doi: 10.20452/pamw.4083, indexed in Pubmed: 28786405.
18. Komajda M, Böhm M, Borer JS, et al. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2018; 20(9): 1315–1322, doi: 10.1002/ejhf.1234, indexed in Pubmed: 29806165.

Folia Cardiologica 2020
tom 15, nr 2, strony 188–191
DOI: 10.5603/FC.2020.0024
Copyright © 2002 Via Medica
ISSN 2353–7752

Off-label use: application and reimbursement

Stosowanie leków poza wskazaniami — przesłanki oraz refundacja

Zuzanna Chromiec, Ewa Hoffmann

KRK Kieszkowska Rutkowska Kolasiński, Warsaw, Poland

Abstract

The off-label use of drugs is one of the most important elements of medical practice and, unfortunately, one that is still shrouded in a great deal of controversy and doubt. This is because of a lack of explicit, detailed legal regulations. On the one hand, physicians should follow the dosage regimen and indications for use specified in the summary of product characteristics (SPC), while on the other hand, for some patients, in particular regarding paediatrics and oncology, there may be a lack of therapy that would be characterised for such use as in the SPC. When prescribing off-label therapy, doctors must primarily be guided by current medical knowledge and due diligence. Despite the lack of legal regulations, several criteria can be distinguished that justify the off-label use of drugs, e.g. the need to save the patient's life or the unsatisfactory result of the therapy recommended to date. Before prescribing a particular drug, the patient should be informed, for instance, about the risk of the unregistered use of the medicine. Only after the patient has been properly informed can informed consent for treatment be given. A doctor's failure to satisfy these obligations could expose him or her to civil, criminal or disciplinary liability. Polish law also allows for therapy conducted in indications other than those arising from the SPC to be publicly financed. Although this requires compliance with the statutory requirements, this often constitutes the patient's key opportunity to actually undergo treatment.

Key words: off-label use of drugs, off-label, patient consent, drug reimbursement

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 188–191

How to define off-label use

Off-label use in everyday medical practice is a relatively common phenomenon. It most frequently arises from the experience of doctors. There is no legal definition of off-label use. The legal doctrine assumes that it is the use of medicinal products in a manner that differs from the use specified in the Summary of Product Characteristics (SPC) [1]. The SPC is one of the documents required for registering a medicinal product so that it can be authorised. The information provided in the SPC is presented by the Marketing Authorisation Holder (MAH) in the registration dossier, and then accepted by the competent authority (*i.e.* in Poland by the Polish Registration Office, URPL).

According to Article 4 of the Act on the Professions of Doctor and Dentist [2], a doctor is required to practice the profession in accordance with current medical knowledge, using methods and measures available to him or her to prevent, diagnose and treat diseases, in accordance with the principles of professional ethics, and with due care.

As the Supreme Court pointed out in one of its judgments: "The Summary of Product Characteristics (...) is not, however, normative, but informative, defining the state of knowledge about this agent at a given moment. (...) Due to the continuous advancement of medical knowledge, a physician must have adequate freedom enabling him to use medicines in a manner that is adapted to current medical achievements and the needs of the given patient"

Address for correspondence: Zuzanna Chromiec, KRK Kieszkowska Rutkowska Kolasiński ul. Emilii Plater 25/8, 00–688 Warszawa, Poland, phone +48 22 620 63 25, e-mail: zuzanna.chromiec@krklegal.pl

[3]. This indicates that the doctor should comply with the SPC when prescribing a specific therapy, although it must also be based on the requirements of current medical knowledge. Therefore, in some cases, most often in paediatrics and oncology, in the absence of regulations arising from the SPC, the doctor may decide to use the medicine in a manner that differs from that specified in the SPC.

Experiment or established practice?

It is worth mentioning that, in the light of the provisions of the Act on the Professions of Doctor and Dentist, the justified off-label use of medicines is not so much the doctor's right as his or her duty. This is because the lawmakers do not allow the doctor to withdraw from treatment because of inconsistency between current medical knowledge and the drug's registration status. However, this differs from a therapeutic experiment [4]. On the one hand, the said act on the medical professions requires the doctor to act on the basis of the available measures, while on the other, Article 21, para. 2 indicates that a therapeutic experiment is the introduction by the doctor of new or only partially tried diagnostic, therapeutic or prophylactic methods in order to achieve a direct health benefit for the person being treated. Conducting an experiment involves increased requirements, such as the need to obtain the consent of the Ethics Committee. The automatic qualification of the off-label use of a medicine as a therapeutic experiment is controversial, although this view was once shared by the National Health Fund in the financing of medicines [5]. From the definition of a medical experiment, it can be deduced that not every use of an off-label drug will have its novel nature, so the position that any use of the drug other than one characterized in SPC is a medical experiment, should be rejected.

However, in its judgment of 24 November 2011, the Supreme Court clearly held that, when making therapeutic decisions, the doctor is responsible for them, so he or she cannot be bound by the dosage method expressed in the SPC. The selection of the appropriate dosage regimen must address the individual needs of the patient [6]. Otherwise, the ability of the doctor issuing the prescription, as expressed in the Regulation of the Minister of Health on prescriptions, to specify the dosage, would not make sense [7].

Criteria for off-label use and the doctor's responsibility

In the absence of clear limits on off-label use, several criteria can be applied if the indication is not contained in the SPC. These include [8]:

- the need to save the patient's life or health;
- the use of all available medicinal products registered in a given indication during the treatment process;
- the lack of efficacy of the current therapy;
- the unsatisfactory result of treatment.

If off-label treatment is recommended, the patient should be informed of all the necessary components, in detail, before consent is obtained. According to Article 9 of the Act on Patient Rights and the Patient Rights Ombudsman (UPP) [9], the patient has the right to be informed about his or her health, as well as to obtain information on the proposed and possible methods of treatment. The patient only has the right to agree to the provision of health services after obtaining the relevant information. The form of consent depends on the nature of the health service being provided. Written consent is required in the case of a health service posing an increased risk to the patient.

In other cases, consent may be provided orally or comprehensively, *i.e.* through such behaviour of the patient that sufficiently expresses his or her intention to undergo a specific therapeutic activity. Whether or not the off-label treatment of a patient with a medication poses an increased risk to the patient cannot be clearly stated. The level of risk of a given procedure can only be assessed subjectively, *i.e.* with respect to a given case, taking into account the level of technical complexity of the treatment, the patient's physical and mental condition, and the experience of the medical staff. The scope and manner of providing information should depend on the result of this assessment [10]. The off-label use of drugs by a doctor should be based on current medical knowledge enabling the assessment of the risks related to such treatment. Simultaneously, appropriate standards of health services should be maintained, because, according to Article 6, para. 1 and Article 8 of UPP, the patient has the right to health services that meet the requirements of current medical knowledge and the assurance that the health services are provided with due care.

The mere consent of the patient for off-label treatment is not equivalent to releasing the doctor from liability for the prescribed medications. The limits of liability are defined by the previously mentioned criteria of current medical knowledge and due care. If the doctor does not act on the basis of these criteria, or fails to meet the information obligation and does not receive the appropriate consent for treatment, he or she exposes themselves to civil, criminal and disciplinary liability. Some consequences are also associated with the financing of off-label indications in drug programmes [11].

Therefore, care must be taken with the off-label use of drugs, which must be based on reliable scientific sources. In the case of legal proceedings, it is the doctor's responsibility to present evidence that proves that the use of drugs outside the indications in the SPC was in compliance with current medical knowledge.

Reimbursement of off-label use

The legal issues related to the reimbursement of medicines in Poland are contained in the Polish Reimbursement Act [12]. The general rule is that the reimbursement indications arise from the indications specified during the marketing authorisation procedure. The prerequisite for reimbursement is that the medicinal product in question is authorised on the Polish market [13]. However, there may be derogations from this rule. According to the teleological interpretation, the scope of reimbursement should be in line with the state of current medical knowledge, which does not necessarily have to be identical with registered indications. Therefore, many products are currently publicly financed on an off-label basis, which is often due to the fact that these products were reimbursed before the Polish Reimbursement Act came into force, and their reimbursement status from before 1 January 2012 was transferred to the new system unchanged. Also, the practice of reimbursing drugs available in pharmacies, or in a catalogue of chemotherapy, or in drug programmes, does not always correspond to the registration indications.

In addition to the above practical examples of off-label reimbursement, the Polish Reimbursement Act provides for a formal procedure for the general (non-individual) public financing of medicines in indications other than those arising from the marketing authorisation, if it is necessary to save the lives or health of patients, where there are no other appropriate medical procedures financed with public funds.

The Polish Reimbursement Act explicitly specifies the ability to finance a medicinal product which has clinical data on its indications for use or dosage, or method of administration, which differ from those specified in the SPC. Such an exceptional procedure only applies under certain circumstances, which are strictly defined in Article 40 of the Polish Reimbursement Act. According to this provision, the Minister of Health may issue a positive administrative reimbursement decision for a medicinal product with clinical data, indications, dosage or means of administration other than those defined in the SPC should it be necessary to save the lives or health of patients, in the absence of other medical procedures financed with public funds which can be applied in a given clinical condition, after consulting the Transparency Council and the national consultant in the relevant field of medicine.

Therefore, a reimbursement decision issued for off-label indications may only differ from sections 4.1 and 4.2 of the SPC. Most frequently, off-label reimbursement will apply to the extension of the population to include paediatrics or the addition of an indication justified by current medical knowledge [14].

This unique procedure is not only an exception to this rule regarding binding registration and reimbursement indications, but is also an exception to the general principle of issuing reimbursement decisions on request. While the regular reimbursement procedure is initiated by the MAH or its representative, the off-label procedure may take place *ex officio* [8]. Furthermore, the procedure of issuing an off-label reimbursement decision does not include a stage of negotiations with the Economic Commission. However, the key element is the opinion of the Transparency Council and of the national consultant in the relevant field of medicine. Although these positions are not legally binding on the Minister of Health, in practice the opinion of the consultant seems to be of crucial importance in the justification — in the light of the principles of evidence-based medicine — of the use of a given product in a specific off-label indication.

Additionally, the medicine in question should be cost-effective and should meet the so-called reimbursement criteria referred to in Article 12, items 4–6, 9, 10, 12 and 13 of the Polish Reimbursement Act (clinical and practical efficacy; safety of administration; relationship between health benefits and risks of administration; impact on expenditures of the entity responsible for financing benefits with public funds and the beneficiaries; existence of alternative medical technology in the meaning of the Act on Benefits and its clinical efficacy and safety of administration; health priorities; and the cost of obtaining an additional year of life).

The need to introduce this unique procedure into the Polish healthcare system, namely off-label reimbursement, primarily arises from therapeutic practice in paediatrics and oncology, which, to a significant extent, is based on off-label treatment [14].

Off-label reimbursement will also play a particularly important role in the cases of rare and extremely rare diseases, where the population is so small that conducting clinical trials for a given disease unit would be cost-inefficient.

Summary

The use of off-label medicines is important in practice, because, in many areas, such as paediatrics and oncology, there is a shortage of medicines that can be used in accordance with the SPC. Following the principle of current medical knowledge, a doctor often goes outside the scope of the SPC. Therefore, it appears to be necessary to precisely define the limits of off-label use. The regulation itself arising from Article 40 of the Polish Reimbursement Act is exceptional, and strictly applies to the financing process. The whole issue of using off-label drugs is definitely of a broader scope. Nevertheless, doctors should primarily consider the patient's life and health, meaning that they should be guided by current medical knowledge and due care when recommending treatment.

Streszczenie

Pozarejestracyjne zastosowania leków (*off-label*) jest jednym z ważniejszych elementów pracy lekarzy, a niestety wciąż budzi wiele kontrowersji i wątpliwości. Wynika to z braku jednoznacznych, szczegółowych regulacji prawnych w tym zakresie. Z jednej strony lekarze powinni się kierować sposobem dawkowania i wskazaniami do stosowania określonymi w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), zaś z drugiej strony w przypadku niektórych pacjentów, w szczególności w dziedzinie pediatrii i onkologii, może brakować terapii, które byłyby scharakteryzowane pod kątem takiego zastosowania w ChPL. Podczas przepisywania terapii *off-label* lekarze muszą się przede wszystkim kierować wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej oraz należytą starannością. Mimo braku regulacji prawnych można wyróżnić kilka kryteriów, które uzasadniają zastosowanie leków *off-label*, na przykład konieczność ratowania życia pacjenta czy niesatysfakcjonujący wynik zaleconej dotychczas terapii. Przed przepisaniem określonego leku należy poinformować pacjenta między innymi o ryzyku związanym z pozarejestracyjnym zastosowaniem leku. Dopiero po właściwym poinformowaniu pacjenta można od niego odebrać świadomą zgodę na leczenie. Niespełnienie tych obowiązków przez lekarza może go narazić na odpowiedzialność cywilną, karną lub dyscyplinarną. W polskim prawie przewidziano także możliwość publicznego sfinansowania terapii prowadzonej w innych niż wynikające z ChPL wskazaniach. Chociaż wymaga to spełnienia ustawowych przesłanek, często stanowi kluczową szansę dla rzeczywistego rozpoczęcia leczenia pacjenta.

Słowa kluczowe: pozarejestracyjne stosowanie leków, *off-label*, zgoda pacjenta, refundacja leków

Folia Cardiologica 2020; 15, 2: 188–191

References

1. dr n. prawn. Kubiak R. Jak postąpić gdy zalecenia ekspertów wykraczają poza Charakterystykę Produktu Leczniczego? Medycyna Praktyczna. https://www.mp.pl/szczepienia/prawo/zapytajprawnika/85397,jak-postapic-gdy-zalecenia-ekspertow-wykraczaja-poza-charakterystyke-produktu-leczniczego-danej-szczepionki (April 5, 2020).
2. The Act of 5 December 1996 on the Professions of Doctor and Dentist, Journal of Laws of 2019, item 537, as amended.
3. Judgment of the Supreme Court of 29 March 2012, file reference numer: I CSK 332/11, LEX no. 1214632.
4. Luty O. Zaniechanie zlecenia produktu leczniczego poza zarejestrowanymi wskazaniami a odpowiedzialność cywilnoprawna, cz. II. Obowiązek zlecenia leku *off-label* i konsekwencje jego niewykonania. PiM. 2014(2): 132–150.
5. Szarkowska E. Stosowanie leku poza wskazaniami. Puls Medycyny. https://pulsmedycyny.pl/stosowanie-leku-poza-wskazaniami-879768 (April 5, 2020).
6. Judgment of the Supreme Court of 24 November 2011, case reference: I CSK 69/11. LEX no. 1108562.
7. The Regulation of the Minister of Health of 13 April 2018 on prescriptions, Journal of Laws of 2018, item 745, as amended.
8. Adamski J, Urban K, Warmińska E. Art. 40. Refundacja leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Komentarz. LEX, Warszawa 2014.
9. The Act of 6 November 2008 on Patient Rights and the Patient Rights Ombudsman, Journal of Laws of 2019, item 1127, as amended.
10. Karkowska D. Art. 18. Ustawa o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta. Komentarz. Wyd. III. LEX, Warszawa 2016.
11. Dopuszczalność stosowania produktów leczniczych poza ChPL w programie lekowym. "Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych". neuroedu.pl (April 5, 2020).
12. The Act on the Reimbursement of Medicines, Foodstuffs Intended for Particular Nutritional Uses and Medical Devices of 12 May 2011, Journal of Laws of 2019, item 784, as amended.
13. Article 10 sec. 1 point 1 of the Polish Reimbursement Act.
14. Mądry M. Art. 40, In: Pieklak M., Stankiewicz R. ed. Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Komentarz., C.H. Beck 2014, access: Legalis.

SOCIETAS MEDICINAE INTERNAE POLONA
TIP
1906

Konferencja pod patronatem Łódzkiego Oddziału Towarzystwa Internistów Polskich

ŁÓDŹ
28 listopada 2020 roku

FORUM INTERNISTÓW 2020

Szczegółowe informacje oraz bezpłatna rejestracja:

www.foruminternistow.viamedica.pl

ORGANIZATOR

VIA MEDICA

PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER

ikamed.pl
internetowa księgarnia medyczna

19-0345.001.011

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.)

XII Konferencja *online*

Choroby Serca i Naczyń

3–5 grudnia 2020 roku

VIRTUAL MEETING

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz

XI Zimowe Spotkanie Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

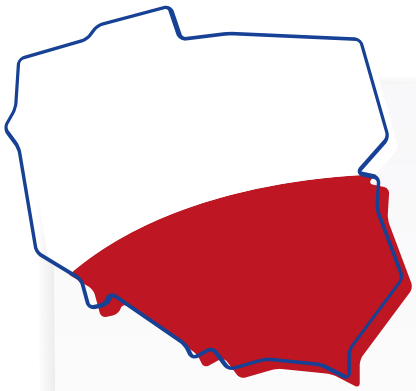
ORGANIZATOR
VIA MEDICA

PATRONAT MEDIALNY
tvmed

Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:
www.chorobyserca.viamedica.pl

19-0367.001.011

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.)



Pracownicy polskiej służby zdrowia, jesteście bohaterami naszych czasów!

Na pierwszej linii frontu walki z pandemią, niezależnie od sytuacji i warunków, z dala od własnych domów zabiegacie o zdrowie i życie milionów naszych rodaków.

Wiemy, że jesteśmy w dobrych rękach, i ciężko znaleźć słowa, które odzwierciedlałyby naszą wdzięczność za ogrom pracy oraz wkładany przez Was bezustannie wysiłek.

Dziękujemy, doceniamy, wspieramy!

Adamed
w trosce o zdrowie Polaków

ADAMED
Dla Rodziny

ADA/05763/04/20