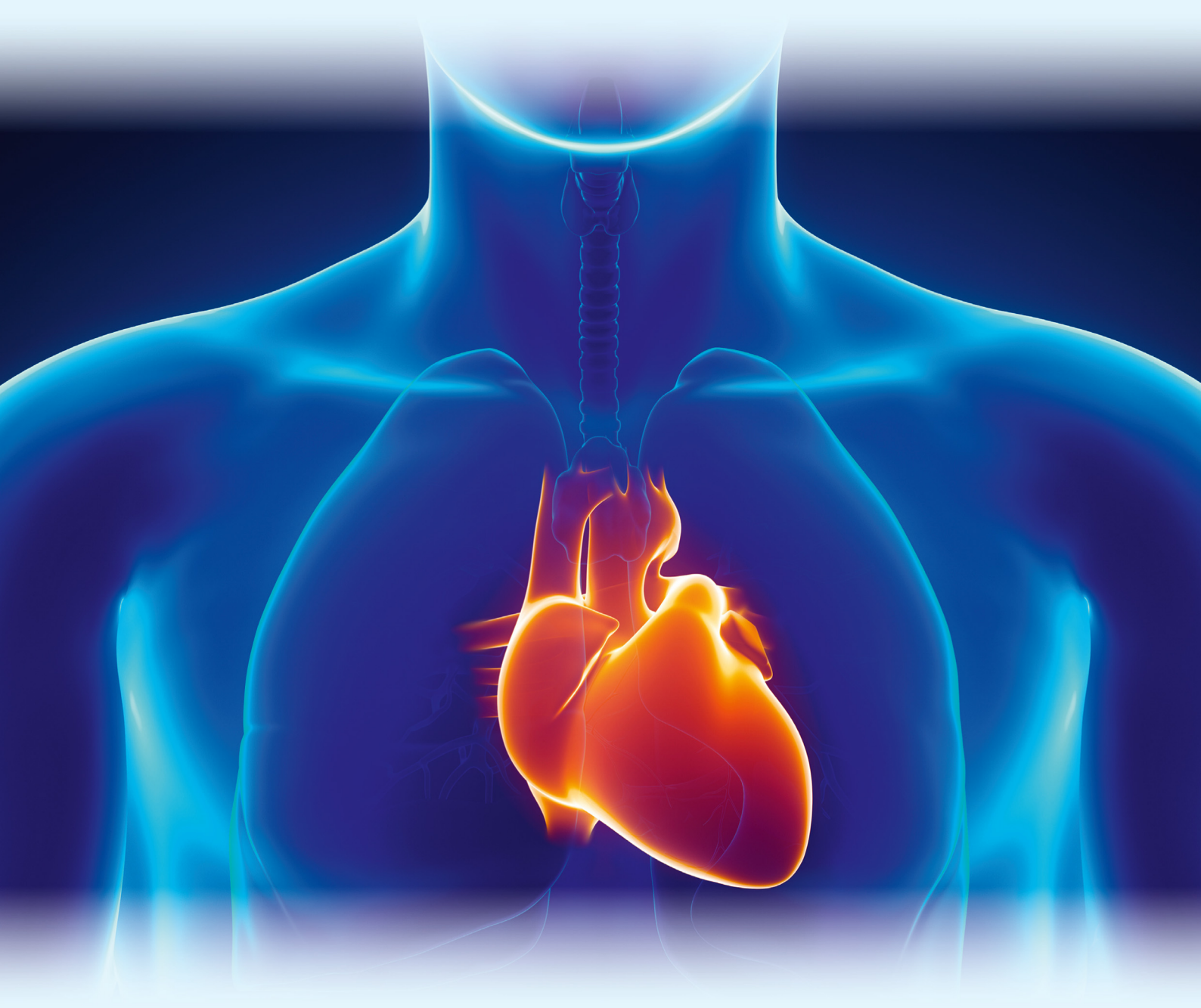


WYDAWNICTWO GDAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO

# SERCE i PŁUCA



REDAKCJA

Ewa Jassem • Marcin Gruchała  
Marek Niedożytko • Anna Kowalczyś

**AMLOZEK**

*Amlodipinum*

**AXTIL**

*Ramiprilum*

**TELMIZEK HCT**

*Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum*

**TELMIZEK**

*Telmisartanum*

**NEBILENIN**

*Nebivololum*

**NONPRES**

*Eplerenolum*

**ZAHRON**

*Rosuvastatinum*

**EZEHRON**

*Ezetimibum*

**EZEHRON DUO**

*Rosuvastatinum + Ezetimibum*

**CANDEZEK COMBI**

*Candesartanum cilexetilii + Amlodipinum*

**RAMIZEK COMBI**

*Ramiprilum + Amlodipinum*

**PRESTOZEK COMBI**

*tert-Butylamini perindoprilum + Amlodipinum*

Suplementy diety:

suplement diety  
**PotazeK**

*chlórek potasu 610 mg*

suplement diety  
**PotazeKMAG**

*chlórek potasu + cytrynian magnezu*

suplement diety  
**PotazeKMAX**

*chlórek potasu 900 mg*



**SERCE i PŁUCA**



**Wydawnictwo Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**

# **SERCE i PŁUCA**

**Pod redakcją:**

**Ewy Jassem  
Marcina Gruchały  
Marka Niedożytko  
Anny Kowalczyś**

**Gdańsk, 2022**

Recenzenci:

**prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek**

**prof. dr hab. n. med. Jan Marek Słomiński**

Korekta: **Stanisław Powąła-Niedźwiecki**

Opracowanie graficzne i skład: **Maciej Ostoja-Lniski**

© Copyright by **Gdański Uniwersytet Medyczny**, 2022

Wydawca:

**Gdański Uniwersytet Medyczny**

Druk i oprawa:

**Drukarnia Wydawnictwa „Bernardinum” Sp. z o.o., Pelplin**

ISBN 978-83-67147-16-3

## PRZEDMOWA

Od wielu lat obserwujemy starzenie się społeczeństwa polskiego, wzrastającą populację chorych obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, rosnącą liczbę pacjentów kardiologicznych, którzy są coraz bardziej obciążeni licznymi schorzeniami współistniejącymi, w tym chorobami układu oddechowego. Koincydencja tych ostatnich ze schorzeniami kardiologicznymi stanowi jedno z największych wyzwań diagnostycznych oraz terapeutycznych w praktyce klinicznej, wymagające znajomości fizjologii i patofizjologii układu krążenia oraz układu oddechowego. Książka „Serce i płuca” wpisuje się w nurt tej problematyki. Monografia jest pracą zbiorową interdyscyplinarną, przygotowaną przez zespoły eksperckie kardiologów nieinwazyjnych oraz inwazyjnych, kardiochirurgów oraz pulmonologów i fizjologów. W książce przedstawiono wiele zagadnień postępowania od trudności diagnostycznych poprzez wybrane aspekty praktyki klinicznej kardiopneumonologii, postępowanie farmakologiczne i niefarmakologiczne oraz leczenie inwazyjne (przezskórne interwencje wieńcowe, przezskórne balonoplastyki tętnic płucnych, przeszczepy serca oraz przeszczepy serca i płuc). Omówiono również podstawy fizjologii i patofizjologii obu układów oraz znaczenie prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu krążenia u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc oraz postępowanie w raku płuca z kardiotoxycnością terapii onkologicznych. Na podkreślenie zasługuje rozdział na temat diagnostyki, uwzględniający wysokospecjalistyczne metody jak PET oraz inwazyjne testy, w którym czytelnik znajdzie interpretację wyników badań oraz zasady bezpieczeństwa przeprowadzania testów czynnościowych układu oddechowego u pacjentów kardiologicznych. Często w praktyce klinicznej w tej populacji nie dochodzi do ustalenia rozpoznania schorzeń z uwagi na nakładanie się objawów oraz obawy dotyczące bezpieczeństwa diagnostyki czynnościowej. Książka zawiera praktyczne informacje, kluczowe dla ustalenia diagnozy,

przeprowadzenia testów, diagnostyki różnicowej, a także monitorowania chorób i oceny skuteczności zastosowanej terapii. Autorom monografii przyświecała również idea pokazania m.in. odmienności przebiegu klinicznego przewlekłych zespołów wieńcowych u chorych obciążonych schorzeniami układu oddechowego, ostrych zespołów wieńcowych w odniesieniu do zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zatorowości płucnej i nadciśnienia płucnego jako problemów interdyscyplinarnych oraz obturacyjnego bezdechu sennego przez pryzmat współistnienia niewydolności serca i POChP, jak również problemów kardiologicznych u chorych na astmę i POChP. Biorąc pod uwagę potrzebę czasów pandemii COVID-19, został również uwzględniony rozdział poświęcony powikłaniom kardiologicznym i pulmonologicznym infekcji wirusem SARS-CoV-2. Książka „Serce i płuca” jest pierwszą polską monografią tak szeroko i szczegółowo omawiającą aktualny stan wiedzy oraz praktyczne aspekty współistnienia chorób serca i płuc. Jestem przekonana, że monografia zainteresuje szerokie grono lekarzy praktyków, nie tylko kardiologów i pulmonologów, ale również lekarzy chorób wewnętrznych, lekarzy rodzinnych i geriatrów.

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek, *FESC, FHFA*  
Przewodnicząca Asocjacji Niewydolności Serca  
Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego  
w kadencji 2021–2022



## AUTORZY

**lek. med. Witold Bachorski**  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr hab. n. med. Łukasz Balwicki, prof. uczelni**  
Zakład Zdrowia Publicznego i Medycyny  
Społecznej  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Marta Banaszekiewicz-Cyganik**  
Katedra i Klinika Krążenia Płucnego,  
Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii  
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego  
Europejskie Centrum Zdrowia, Otwock

**dr n. med. Michał Bohdan**  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Tomasz Borkowski**  
Zakład Medycznej Diagnostyki Laboratoryjnej –  
Biobank Fahrenheita BBMRI.pl  
Katedra Analityki Klinicznej  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Marta Żarczyńska-Buchowiecka**  
Zakład Diagnostyki Chorób Serca  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**mgr Magdalena Cedzyńska**  
Zakład Epidemiologii i Prewencji Pierwotnej  
Nowotworów  
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii  
Skłodowskiej-Curie  
Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

**dr hab. n. med. Marta Chełmińska,  
prof. uczelni**  
Klinika Alergologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Michał Chmielecki**  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**lek. med. Kamila Stachowicz-Chojnacka**  
Klinika Alergologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Dariusz Ciećwierz**  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr hab. n. med. Szczepan Cofta**  
Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii  
i Onkologii Pulmonologicznej  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego,  
Poznań

**dr n. med. Wojciech Cytawa**  
Zakład Medycyny Nuklearnej  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Szymon Darocha**  
Katedra i Klinika Krążenia Płucnego,  
Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii  
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego  
Europejskie Centrum Zdrowia, Otwock

**dr n. med. Edyta Dąbrowska**  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Zakład Medycyny Translacyjnej  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. Iwona T. Dobrucka**  
Department of Bioengineering & Beckman  
Institute for Advanced Science and Technology,  
University of Illinois, Urbana-Champaign,  
Urbana, IL, USA

**prof. Lawrence W. Dobrucki**

Department of Bioengineering & Beckman  
Institute for Advanced Science and Technology,  
University of Illinois, Urbana-Champaign,  
Urbana, IL, USA  
Zakład Medycznej Diagnostyki Laboratoryjnej –  
Biobank Fahrenheita BBMRI.pl  
Katedra Analityki Klinicznej  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Karolina Dorniak**

Zakład Diagnostyki Chorób Serca  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**lek. med. Marcin Dręczewski**

Klinika Chorób Zakaźnych  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Anna Dubaniewicz**

Klinika Pneumonologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Maria Dudziak**

Zakład Diagnostyki Chorób Serca  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Marcin Fijałkowski**

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Anna Frankiewicz**

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Dorota Kulawiak-Gałęska**

Zakład Radiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Rafał Gałęska**

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**lek. med. Alicja Genc**

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała**

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Adam Grzybowski**

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Aleksandra Górka**

Klinika Alergologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Marcin Hellmann**

Zakład Diagnostyki Chorób Serca  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Miłosz Jaguszewski**

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Piotr Janowiak**

Klinika Pneumonologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem**

Katedra Pneumonologii i Alergologii  
Klinika Pneumonologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Leszek Kalinowski**

Zakład Medycznej Diagnostyki Laboratoryjnej –  
Biobank Fahrenheita BBMRI.pl  
Katedra Analityki Klinicznej  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Wojciech Karolak**

Katedra i Klinika Kardiochirurgii i Chirurgii  
Naczyniowej  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Karolina Kita**

Klinika Alergologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Ivan Kocić**

Katedra i Zakład Farmakologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**lek. med. Rafał Kostrzewski**

Klinika Pneumonologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Anna Kowalczyk**

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Dariusz Kozłowski**  
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Alicja Dąbrowska-Kugacka**  
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Marcin Kurzyna**  
Katedra i Klinika Krążenia Płucnego,  
Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii  
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego  
Europejskie Centrum Zdrowia, Otwock

**prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kuziemski**  
Klinika Pneumonologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Ewa Lewicka**  
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Piotr Lass**

Katedra Medycyny Nuklearnej i Informatyki  
Radiologicznej  
Zakład Medycyny Nuklearnej  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**lek. med. Monika Łącka**  
Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej  
i Transplantacyjnej  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Lidia Łępska**  
Klinika Rehabilitacji  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Sylwia Małgorzewicz**  
Katedra Żywienia Klinicznego  
Zakład Żywienia Klinicznego i Dietetyki  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**lek. med. Marta Marcinkowska**  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Marcin Maruszewski**  
Wydział Medyczny  
Collegium Medicum  
Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego,  
Warszawa

**dr hab. n. med. Michał Mączewski,**  
**prof. CMKP**  
Zakład Fizjologii Klinicznej  
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,  
Warszawa

**dr hab. n. med. Agnieszka Mickiewicz**  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Maksymilian Mielczarek**  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr hab. n. med. Joanna Moryś**  
Zakład Psychologii Klinicznej  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Alina Szymanowska-Narloch**  
Klinika Alergologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Marta Gruchała-Niedoszytko**  
Zakład Żywienia Klinicznego i Dietetyki  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Marek Niedoszytko**  
Klinika Alergologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Piotr Niedoszytko**  
Klinika Rehabilitacji  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Maria Oknińska**  
Zakład Fizjologii Klinicznej  
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,  
Warszawa

**dr n. med. Izabela Pisowodzka**  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. farm. Agata Płoska**  
Zakład Medycznej Diagnostyki Laboratoryjnej –  
Biobank Fahrenheita BBMRI.pl  
Katedra Analityki Klinicznej  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Maria Porzezińska**  
Klinika Pneumonologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**mgr Irena Przepiórka**

Zakład Epidemiologii i Prewencji Pierwotnej Nowotworów  
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

**mgr Monika Ręcka**

Zakład Żywienia Klinicznego i Dietetyki  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Jan Romantowski**

Klinika Alergologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Grzegorz Sławiński**

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr hab. n. med. Tomasz Smiatacz**

Klinika Chorób Zakaźnych  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Wojciech Sobiczewski**

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Krzysztof Specjalski**

Klinika Alergologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**lek. med. Iwona Stopczyńska**

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Dominika Szalewska**

Klinika Rehabilitacji  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Monika Szturmowicz**

I Klinika Chorób Płuc  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc  
Warszawa

**dr hab. n. med. Anna Teresińska, prof. inst.**

Samodzielna Pracownia Medycyny Nuklearnej  
Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego  
Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

**prof. dr hab. n. med. Adam Torbicki**

Katedra i Klinika Krążenia Płucnego,  
Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii  
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego  
Europejskie Centrum Zdrowia, Otwock

**lek. med. Aleksandra Undrunas**

Zakład Prewencji i Dydaktyki  
Klinika Pneumonologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Joanna Wdowczyk**

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Hanna M. Winiarska**

Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii  
i Onkologii Pulmonologicznej  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego,  
Poznań

**dr hab. n. med. Marcin Wirtwein**

Katedra i Zakład Farmakologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr hab. n. med. Jacek Wojarski**

Katedra i Klinika Kardiochirurgii  
i Chirurgii Naczyniowej  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**mgr Zuzanna Zambrowska**

Zakład Fizjologii Klinicznej  
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,  
Warszawa

**prof. dr hab. n. med. Tomasz Zdrojewski**

Zakład Prewencji i Dydaktyki  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**dr hab. n. med. Sławomir Żegleń, prof. uczelni**

Klinika Pneumonologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
Wydział Lekarski  
Collegium Medicum  
Uniwersytet Opolski, Opole

**dr n. med. Grzegorz Żuk**

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

# SPIS TREŚCI

## CZĘŚĆ I: Wprowadzenie do kardiopneumonologii

<i>Rozdział 1. Płuca i serce – idealny tandem? Spojrzenie fizjologa.</i> <i>M. Oknińska, Z. Zambrowska, M. Mączewski</i> .....	23
<i>Rozdział 2. Dysfunkcja śródbrzońka jako wspólny mianownik chorób serca i płuc.</i> <i>T. Borkowski, A. Płoska, I.T. Dobrucka, L.W. Dobrucki, L. Kalinowski</i> .....	31
<i>Rozdział 3. Zaburzenia mikrokrążenia w wybranych chorobach układów sercowo- -naczyniowego i oddechowego.</i> <i>E. Dąbrowska, M. Hellmann</i> .....	42
<i>Rozdział 4. Patofizjologia „serca płucnego”.</i> <i>E. Lewicka, A. Dąbrowska-Kugacka, A. Szymanowska-Narloch</i> .....	55

## CZĘŚĆ II: Trudności diagnostyczne u chorych obciążonych schorzeniami układów krążenia i oddechowego

<i>Rozdział 1. Najczęstsze przyczyny i diagnostyka różnicowa duszności.</i> <i>E. Jassem, M. Gruchała</i> .....	71
<i>Rozdział 2. Interpretacja wyników elektrokardiograficznego testu wysiłkowego u pacjentów ze schorzeniami układu oddechowego.</i> <i>A. Grzybowski</i> .....	81
<i>Rozdział 3. Badanie echokardiograficzne u pacjentów z chorobami układu oddechowego.</i> <i>R. Gałska</i> .....	85
<i>Rozdział 4. Miejsce spiroergometrii w diagnostyce schorzeń układów krążenia i oddechowego – od wytycznych do praktyki klinicznej.</i> <i>P. Niedożytko, M. Bohdan, D. Szalewska</i> .....	93
<i>Rozdział 5. Rola badań scyntygraficznych w nieinwazyjnej diagnostyce wybranych chorób układów oddechowego i krążenia.</i> <i>W. Cytawa, A. Teresińska, P. Lass</i> .....	105
<i>Rozdział 6. Akwizycja jam prawego serca i krążenia płucnego w badaniu tomokomputerowym.</i> <i>D. Kulawiak-Gałska, R. Gałska</i> .....	121
<i>Rozdział 7. Cewnikowanie serca: złoty standard w diagnostyce nadciśnienia płucnego.</i> <i>M. Chmielecki, I. Stopczyńska, M. Żarczyńska-Buchowiecka</i> .....	128

Rozdział 8. Trudności w interpretacji badań czynnościowych układu oddechowego w wybranych schorzeniach układu krążenia. A. Kowalczyś, K. Kuziemski, M. Gruchała .....	136
--	-----

Rozdział 9. Zasady bezpieczeństwa przeprowadzania wybranych testów czynnościowych układu oddechowego u chorych obciążonych schorzeniami układu krążenia. A. Kowalczyś, K. Kuziemski, M. Gruchała .....	145
---	-----

### **CZĘŚĆ III: Kardiopneumonologia w praktyce klinicznej – wybrane problemy**

Rozdział 1. Znaczenie prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu krążenia u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. A. Undrunas, T. Zdrojewski, K. Kuziemski .....	157
---	-----

Rozdział 2. Postępowanie z pacjentem uzależnionym od nikotyny. I. Przepiórka, M. Cedzyńska, Ł. Balwicki .....	163
--	-----

Rozdział 3. Nadciśnienie tętnicze w wybranych schorzeniach układu oddechowego. W. Bachorski, W. Sobiczewski .....	174
--	-----

Rozdział 4. Odmienności przebiegu klinicznego przewlekłych zespołów wieńcowych u chorych obciążonych schorzeniami układu oddechowego. M. Marcinkowska, A. Mickiewicz .....	183
---	-----

Rozdział 5. Ostre zespoły wieńcowe a zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. G. Żuk, M. Jaguszewski .....	189
---	-----

Rozdział 6. Kardiogeny i niekardiogeny obrzęk płuc – podobieństwa i różnice w obrazie klinicznym i postępowaniu. P. Janowiak, Marta Żarczyńska-Buchowiecka, I. Stopczyńska, M. Chmielecki .....	192
--	-----

Rozdział 7. Najczęstsze zaburzenia rytmu serca w chorobach układu oddechowego. E. Lewicka, A. Górka .....	219
--	-----

Rozdział 8. Zmiany w układzie oddechowym u chorych z wybranymi nabytymi wadami zastawkowymi serca. I. Pisowodzka, M. Fijałkowski .....	227
---	-----

Rozdział 9. Zatorowość płucna jako problem interdyscyplinarny. M. Kurzyna, A. Torbicki .....	234
---	-----

Rozdział 10. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób śródmiąższowych płuc. M. Szturmowicz .....	247
---	-----

Rozdział 11. Rak płuca u chorego obciążonego chorobami układu krążenia: aspekty kliniczne. E. Lewicka, G. Sławiński .....	256
--	-----

Rozdział 12. Obturacyjny bezdech senny u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i współistniejącą niewydolność serca. S. Cofta, H.M. Winiarska .....	269
---	-----

Rozdział 13. Astma u chorych obciążonych chorobami układu krążenia: odmienności postępowania. K. Specjalski, M. Chełmińska .....	275
---	-----

Rozdział 14. Zespół tako-tsubo u chorych obciążonych schorzeniami układu oddechowego. A. Genc, M. Jaguszewski .....	279
Rozdział 15. Sarkoidoza płuc i serca. A. Dubaniewicz, K. Dorniak, M. Dudziak .....	287
Rozdział 16. Główne problemy kardiologiczne u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. A. Kowalczyk, K. Kuziemska, M. Gruchała .....	302
Rozdział 17. Powikłania kardiologiczne i pulmonologiczne infekcji COVID-19. M. Dręzewski, T. Smiatcz .....	312

#### **CZĘŚĆ IV: Najczęstsze dylematy farmakoterapii u chorych obciążonych chorobami układów krążenia i oddechowego**

Rozdział 1. Bezpieczeństwo stosowania leków rozszerzających oskrzela u chorych na wybrane schorzenia układu krążenia. J. Romantowski .....	325
Rozdział 2. Leki $\beta$ -adrenolityczne w zaburzeniach wentylacji typu obturacyjnego: fakty i mity. K. Kita, D. Kozłowski .....	330
Rozdział 3. Wpływ leków oddziałujących na układ renina-angiotensyna-aldosteron i układ oddechowy. J. Romantowski, M. Wirtwein, I. Kocić .....	341
Rozdział 4. Wpływ wybranych leków przeciwartmicyjnych na układ oddechowy. K. Specjalski, M. Wirtwein, I. Kocić .....	347
Rozdział 5. Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na anafilaksję. K. Kita, M. Niedożytko .....	351
Rozdział 6. Krwioplucie u chorych leczonych przeciwkrzepliwie. M. Porzezińska, K. Specjalski, M. Wirtwein, I. Kocić .....	357
Rozdział 7. Możliwości bezpiecznej terapii przeciwalergicznej u chorych obciążonych schorzeniami układu krążenia. M. Chełmińska, E. Lewicka .....	364

#### **CZĘŚĆ V: Postępowanie nefarmakologiczne u chorych obciążonych chorobami układów krążenia i oddechowego – wybrane problemy**

Rozdział 1. Możliwości i znaczenie rehabilitacji u chorych na niewydolność serca i współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. L. Łępska, P. Niedożytko, D. Szalewska .....	377
Rozdział 2. Tlenoterapia u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i niewydolność serca. P. Janowiak, K. Chojnacka, R. Kostrzewski .....	387

Rozdział 3. Rola leczenia żywieniowego w kacheksji sercowo-płucnej.  
*M. Gruchała-Niedoszytko, M. Ręcka, S. Małgorzewicz* ..... 397

Rozdział 4. Opieka psychologiczna nad chorymi na zaawansowaną niewydolność serca i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc.  
*J. Moryś* ..... 405

## **CZEŚĆ VI: Leczenie inwazyjne u chorych obciążonych chorobami układów krążenia i oddechowego**

Rozdział 1. Przeszkórne interwencje wieńcowe u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc.  
*M. Mielczarek, D. Cieciewicz, M. Jaguszewski* ..... 417

Rozdział 2. Balonowa angioplastyka tętnic płucnych w nadciśnieniu płucnym zakrzepowo-zatorowym: gdzie jesteśmy i dokąd zmierzamy?  
*M. Kurzyna, S. Darocha, M. Banaszekiewicz, A. Torbicki* ..... 426

Rozdział 3. Znaczenie schorzeń układu oddechowego u chorego kwalifikowanego do przeszczepienia serca – o czym warto pamiętać?  
*S. Żegleń, M. Maruszewski, W. Karolak, J. Wojarski* ..... 440

Rozdział 4. Najczęstsze problemy pneumonologiczne u chorych po przeszczepieniu serca.  
*M. Maruszewski, S. Żegleń, W. Karolak, J. Wojarski* ..... 446

Rozdział 5. Rak płuca u chorych po przeszczepieniu serca: epidemiologia, diagnostyka i leczenie.  
*J. Wdowczyk, A. Frankiewicz, M. Gruchała* ..... 456

Rozdział 6. Najczęstsze problemy kardiologiczne u chorych po przeszczepieniu płuc.  
*M. Maruszewski, S. Żegleń, W. Karolak, J. Wojarski* ..... 465

Rozdział 7. Przeszczepienie serca i płuc.  
*J. Wojarski, M. Łącka, M. Maruszewski, W. Karolak, S. Żegleń* ..... 469



## WYKAZ SKRÓTÓW

ABI	<i>ankle brachial index</i> , wskaźnik kostkowo-ramienny
ABPM	<i>ambulatory blood pressure monitoring</i> , ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego krwi
ACEI	<i>angiotensin converting enzyme inhibitors</i> , inhibitory konwertazy angiotensyny
ACO	<i>asthma-COPD overlap</i> , nakładanie astmy i POChP
ACS	<i>acute coronary syndrome</i> , ostry zespół wieńcowy
AEP	<i>acute eosinophilic pneumonia</i> , ostre eozynofilowe zapalenie płuc
AF	<i>atrial fibrillation</i> , migotanie przedsionków
AHA	<i>American Heart Association</i> , Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne
AHF	<i>acute heart failure</i> , ostra niewydolność serca
AHI	<i>apnoea hypopnoea index</i> , wskaźnik bezdechu/spłycenia oddechu
AHR	<i>airway hyperresponsiveness</i> , nadreaktywność oskrzeli
AL	<i>afterload</i> , obciążenie następcze
ALAT	<i>alanine aminotransferase</i> , aminotransferaza alaninowa
ALI	<i>acute lung injury</i> , ostre uszkodzenie płuc
AMS	<i>acute mountain sickness</i> , ostra choroba wysokogórska
AOT	<i>ambulatory oxygen therapy</i> , tlenoterapia z użyciem urządzeń przenośnych
APT	<i>amiodarone pulmonary toxicity</i> , toksyczność płucna po amiodaronie
AR	<i>aortic regurgitation</i> , niedomykalność aortalna
ARB	<i>angiotensin receptor blocker</i> , bloker receptora dla angiotensyny
ARDS	<i>adult respiratory distress syndrome</i> , zespół ostrej niewydolności oddychania dorosłych
ARNI	<i>angiotensin receptor neprilysin inhibitors</i> , antagoniści receptora dla angiotensyny II i inhibitory neprylizyny
AS	<i>aortic stenosis</i> , stenoza aortalna
ASPAT	<i>aspartate aminotransferase</i> , aminotransferaza asparaginowa
AT	<i>anaerobic threshold</i> , próg beztlenowy
ATS	<i>American Thoracic Society</i> , Amerykańskie Towarzystwo Klatki Piersiowej
BF	<i>breath frequency</i> , częstość oddechów na minutę
BMI	<i>body mass index</i> , wskaźnik masy ciała
BNP	<i>B-type natriuretic peptide</i> , peptyd natriuretyczny typu B
BP	<i>blood pressure</i> , ciśnienie tętnicze krwi
BPA	<i>balloon pulmonary angioplasty</i> , balonowa angioplastyka płucna
BR	<i>breath reserve</i> , rezerwa oddechowa
BSA	<i>body surface area</i> , wskaźnik powierzchni ciała
BTS	<i>British Thoracic Society</i> , Brytyjskie Towarzystwo Klatki Piersiowej
CABG	<i>coronary artery bypass grafting</i> , pomostowanie aortalno-wieńcowe
CAD	<i>coronary artery disease</i> , choroba wieńcowa

CAP	<i>community acquired pneumonia</i> , pozaszpitalne zapalenie płuc
CAT	<i>chronic obstructive pulmonary disease assesement test</i> , test CAT
CCB	<i>calcium channel blockers</i> , blokery kanału wapniowego
CCS	<i>chronic coronary syndrome</i> , przewlekły zespół wieńcowy
CFR	<i>coronary flow reserve</i> , rezerwa wieńcowa
CHF	<i>chronic heart failure</i> , przewlekła niewydolność serca
CI	<i>cardiac index</i> , indeks sercowy
CMR	<i>cardiac magnetic resonance</i> , rezonans magnetyczny serca
CO	<i>cardiac output</i> , pojemność minutowa serca
CPAP	<i>continous positive airway pressure</i> , stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych
CPE	<i>cardiogenic pulmonary edema</i> , kardiogeny obrzęk płuc
CPET	<i>cardiopulmonary exercise testing</i> , spiroergometria
CPFE	<i>combined pulmonary fibrosis and emphysema</i> , współwystępowanie rozedmy i włóknienia płuc
CRP	<i>C-reactive protein</i> , białko C-reaktywne
CRT	<i>cardiac resynchronization therapy</i> , terapia resynchronizująca serca
CS	<i>calcium score</i> , wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych
CS	<i>cardiac sarcoidosis</i> , sarkoidoza serca
CSA	<i>central sleep apnea</i> , centralny bezdech senny
CT	<i>computed tomography</i> , tomografia komputerowa
CTEPD	<i>chronic thromboembolic pulmonary disease</i> , przewlekła choroba zakrzepowo-zatorowa płuc
CTEPH	<i>chronic tromboembolic pulmonary hypertension</i> , przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
CTPA	<i>computed tomography pulmonary angiogram</i> , angio-CT tętnic płucnych
CVD	<i>cardiovascular diseases</i> , choroby układu sercowo-naczyniowego
CVP	<i>central venous pressure</i> , ośrodkowe ciśnienie żyłne
DAD	<i>diffuse alveolar damage</i> , rozlane uszkodzenie pęcherzyków płucnych
DAH	<i>diffuse alveolar hemorrhage</i> , rozlane krwawienie pęcherzykowe
DAPT	<i>dual antiplatelet therapy</i> , podwójna terapia przeciwplateletowa
DBP	<i>diastolic blood pressure</i> , rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi
DOAC	<i>direct oral anticoagulants</i> , bezpośrednie doustne antykoagulanty
DPG	<i>diastolic pulmonary gradient</i> , rozkurczowy gradient przezpłucny
DPLD	<i>diffuse parenchymal lung diseases</i> , rozsiane śródmiąższowe choroby płuc
dPAP	<i>diastolic pulmonary artery pressure</i> , ciśnienie rozkurczowe w tętnicy płucnej
DVT	<i>deep vein thrombosis</i> , zakrzepica żył głębokich
ECMO	<i>extracorporeal membrane oxygenation</i> , pozaustrojowe utlenowanie krwi
EDHF	<i>endothelium derived hyperpolarizing factor</i> , śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący
EDV	<i>end-diastolic volume</i> , objętość końcowo-rozkurczowa
EN	<i>enteral nutrition</i> , żywienie jelitowe
eNOS	<i>endothelial nitric oxide synthase</i> , śródbłonkowa syntaza tlenu azotu
ESV	<i>end-systolic volume</i> , objętość końcowo-skurczowa
EOV	<i>exercise oscillatory ventilation</i> , wysiłkowa oscylacja wentylacji
ERV	<i>expiratory reserve volume</i> , objętość zapasowa wydechowa
ERS	<i>European Respiratory Society</i> , Europejskie Towarzystwo Oddechowe
ESC	<i>European Society of Cardiology</i> , Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ExT	<i>exercise test</i> , test wysiłkowy
FEV <sub>1</sub>	<i>forced expiratory volume in one second</i> , natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FEV <sub>1</sub> /FVC	wskaźnik pseudo-Tiffeneau, stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej

FEV <sub>1</sub> /VC <sub>max</sub>	stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do maksymalnej pojemności życiowej
FFR	<i>fractional flow reserve</i> , pomiar cząstkowej rezerwy przepływu
FMD	<i>flow mediated dilation</i> , poszerzenie tętnic zależne od przepływu
FMSF	<i>flow mediated skin fluorescence</i> , przepływ fluorescencji skórnej
FVC	<i>forced vital capacity</i> , natężona pojemność życiowa
GCS	<i>glucocorticosteroides</i> , glikokortykosterydy
GFR	<i>glomerular filtration rate</i> , wskaźnik filtracji kłębkowej
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i> , Światowa Inicjatywa na Rzecz Zwalczenia Astmy
GLS	<i>global longitudinal strain</i> , odkształcenie podłużne lewej komory
GOLD	<i>Global Initiative for Obstructive Lung Disease</i> , Światowa Inicjatywa Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc
HAPE	<i>high-altitude pulmonary edema</i> , wysokościowy obrzęk płuc
HBPM	<i>home blood pressure monitoring</i> , domowe pomiary ciśnienia tętniczego krwi
HF	<i>heart failure</i> , niewydolność serca
HFmrEF	<i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i> , niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory
HFpEF	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i> , niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory
HFrEF	<i>heart failure with reduced ejection fraction</i> , niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory
HGB	<i>hemoglobin</i> , hemoglobina
HP	<i>hypersensitivity pneumonitis</i> , zapalenie płuc z nadwrażliwości
HR	<i>heart rate</i> , częstość rytmu serca
HRCT	<i>high resolution computed tomography</i> , tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
HRV	<i>heart rate variability</i> , zmienność częstości rytmu serca
HTN	<i>hypertension</i> , nadciśnienie tętnicze
HTX	<i>heart transplantation</i> , przeszczepienie serca
IABP	<i>intra-aortic balloon pump</i> , kontrapulsacja wewnątrzortana
ICD	<i>implantable cardioverter-defibrillator</i> , implantowany kardiowerter-defibrylator
ICF	<i>International Classification of Functioning, Disability and Health</i> , Międzynarodowa Klasyfikacja Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia
IGRA	<i>interferon gamma release assay</i> , test uwalniania interferonu gamma
IHD	<i>ischemic heart disease</i> , choroba niedokrwienności serca
ILD	<i>interstitial lung disease</i> , choroba śródmiąższowa płuc
IMR	<i>index of microcirculatory resistance</i> , wskaźnik oporu mikrokrążenia
INR	<i>international normalized ratio</i> , wskaźnik INR
IPF	<i>idiopathic pulmonary fibrosis</i> , idiopatyczne zwłóknienie płuc
LSCI	<i>laser speckle contrast imaging</i> , analiza kontrastu widma światła spolaryzowanego
ISHLT	<i>International Society of Heart and Lung Transplantation</i> , Międzynarodowe Towarzystwo Przeszczepiania Serca i Płuc
IVC	<i>inferior vena cava</i> , żyła główna dolna
IVUS	<i>intravascular ultrasound</i> , ultrasonografia wewnątrzściana
LA	<i>left atrium</i> , lewy przedsionek
LAE	<i>left atrial enlargement</i> , powiększenie lewego przedsionka
LAP	<i>left atrial pressure</i> , ciśnienie w lewym przedsionku
LBBB	<i>left bundle branch block</i> , blok lewej odnogi pęczka Hisa
LDCT	<i>low dose computed tomography</i> , niskodawkowe CT klatki piersiowej
LDF	<i>laser Doppler flowmetry</i> , laserowa przepływomieria dopplerowska

LGE	<i>late gadolinium enhancement</i> , technika późnego wzmocnienia pokontrastowego
LLN	<i>lower limit of normal</i> , dolna granica normy
LPV	<i>lung protective ventilation</i> , wentylacja oszczędzająca płuca
LSCI	<i>laser speckle contrast imaging</i> , analiza kontrastu obrazu spekli laserowych
LTOT	<i>long-term oxygen therapy</i> , przewlekłe leczenie tlenem
LVAD	<i>left ventricular assist device</i> , urządzenie wspomagające pracę lewej komory
LVEDD	<i>left ventricular end-diastolic diameter</i> , wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory
LVEF	<i>left ventricular ejection fraction</i> , frakcja wyrzutowa lewej komory
LVEDP	<i>left ventricle end-diastolic pressure</i> , ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze
LVESP	<i>left ventricle end-systolic pressure</i> , ciśnienie końcowoskurczowe w lewej komorze
LVESD	<i>left ventricular end-systolic diameter</i> , wymiar końcowo-skurczowy lewej komory
LV	<i>left ventricle</i> , lewa komora
LVH	<i>left ventricular hypertrophy</i> , przerost mięśnia lewej komory
LVOTO	<i>left ventricular outflow tract obstruction</i> , zawężanie drogi odpływu lewej komory
MACE	<i>major adverse cardiac events</i> , poważne, niekorzystne zdarzenia sercowe
MAP	<i>mean arterial pressure</i> , średnie ciśnienie tętnicze
MAT	<i>multifocal atrial tachycardia</i> , częstoskurcz przedsionkowy wieloogniskowy
MCS	<i>mechanical cardiac support</i> , mechaniczne wspomaganie krążenia
MEF	<i>maximal expiratory flow</i> , maksymalny przepływ wydechowy
MI	<i>myocardial infarction</i> , zawał mięśnia sercowego
MR	<i>mitral regurgitation</i> , niedomykalność mitralna
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i> , rezonans magnetyczny
MS	<i>mitral stenosis</i> , stenoza mitralna
mPA	<i>main pulmonary artery</i> , pień płucny
mPAP	<i>mean pulmonary artery pressure</i> , średnie ciśnienie w tętnicy płucnej
MVV	<i>maximal voluntary ventilation</i> , maksymalna dowolna wentylacja
NSCLC	<i>non-small-cell lung cancer</i> , niedrobnokomórkowy rak płuca
NIV	<i>noninvasive ventilation</i> , wentylacja nieinwazyjna
NO	<i>nitric oxide</i> , tlenek azotu
NOAC	<i>new oral anticoagulants</i> , nowe doustne antykoagulanty
NOT	<i>nocturnal oxygen therapy</i> , tlenoterapia nocna
NPE	<i>neurogenic pulmonary edema</i> , neurogeny obrzęk płuc
NPPE	<i>negative pressure pulmonary edema</i> , obrzęk płuc wywołany ujemnym ciśnieniem
NRT	<i>nicotine replacement therapy</i> , nikotynowa terapia zastępcza
NSTEMI	<i>non-ST-elevation myocardial infarction</i> , zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST
nsVT	<i>non-sustained ventricular tachycardia</i> , nieutrwalony częstoskurcz komorowy
NT-pro BNP	<i>N-terminal pro B-type natriuretic peptide</i> , N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B
NYHA	<i>New York Heart Association</i> , Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OCT	<i>optical coherence tomography</i> , optyczna koherentna tomografia
OP	<i>organising pneumonia</i> , organizujące się zapalenie płuc
OSA	<i>obstructive sleep apnea</i> , obturacyjny bezdech senny
PA	<i>pulmonary artery</i> , tętnica płucna
PAD	<i>peripheral artery disease</i> , choroby tętnic obwodowych
PAH	<i>pulmonary arterial hypertension</i> , tętnicze nadciśnienie płucne
PAWP	<i>pulmonary artery wedge pressure</i> , ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej
PCH	<i>pulmonary capillary hemangiomatosis</i> , kapilarna hemangiomatoza płucna
PCI	<i>percutaneous coronary interventions</i> , przezskórne interwencje wieńcowe
PCWP	<i>pulmonary capillary wedge pressure</i> , ciśnienie zaklinowania

PE	<i>pulmonary embolism</i> , zatorowość płucna
PEA	<i>pulmonary endarterectomy</i> , endarterektomia płucna
PEEP	<i>positive end-expiratory pressure</i> , dodatnie końcowo-wydechowe ciśnienie
PEF	<i>peak expiratory flow</i> , szczytowy przepływ wydechowy
PET	<i>positron emission tomography</i> , pozytonowa tomografia emisyjna
PFO	<i>patent foramen ovale</i> , drożny otwór owalny
PFT	<i>pulmonary function tests</i> , badania czynnościowe układu oddechowego
PH	<i>pulmonary hypertension</i> , nadciśnienie płucne
PLT	<i>platelets</i> , płytki krwi
PM	<i>pacemaker</i> , stymulator
PN	<i>parenteral nutrition</i> , żywienie pozajelitowe
POBA	<i>plain old balloon angioplasty</i> , angioplastyka balonowa
POChP	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> , przewlekła obturacyjna choroba płuc
PORH	<i>post-occlusive reactive hyperemia</i> , test okluzji
Ppl	<i>pleural pressure</i> , ciśnienie w opłucnej
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
PTP	<i>pre-test probability</i> , prawdopodobieństwo choroby przed testem
PV	<i>pulmonary veins</i> , żyły płucne
PVC	<i>premature ventricular contractions</i> , przedwczesne pobudzenia komorowe
PVOD	<i>pulmonary veno-occlusive disease</i> , choroba zarostowa żył płucnych
PVR	<i>pulmonary vascular resistance</i> , naczyniowy opór płucny
RA	<i>right atrium</i> , prawy przedsionek
RAA	<i>right atrium area</i> , powierzchnia prawego przedsionka
RAAS	<i>renin-angiotensin-aldosterone system</i> , układ renina-angiotensyna-aldosteron
RAP	<i>right atrial pressure</i> , ciśnienie w prawym przedsionku
RDI	<i>respiratory disturbance index</i> , liczba bezdechów, słyceń i wybudzeń w trakcie godziny
REPO	<i>re-expansion pulmonary oedema</i> , obrzęk rozprężeniowy płuc
RER	<i>respiratory exchange ratio</i> , współczynnik wymiany oddechowej
RHC	<i>right heart catheterization</i> , cewnikowanie prawego serca
RHID	<i>radiation-induced heart disease</i> , kardiotoksyczność radioterapii klatki piersiowej
ROS	<i>reactive oxygen species</i> , reaktywne formy tlenu
RPE	<i>reperfusion pulmonary edema</i> , reperfuzyjny obrzęk płuc
RV	<i>right ventricle</i> , prawa komora
RV	<i>residual volume</i> , objętość zalegająca
RVF	<i>right ventricular failure</i> , niewydolność prawej komory
RVH	<i>right ventricular hypertrophy</i> , przerost mięśnia prawej komory
RVID	<i>right ventricular internal diameter</i> , średnica wewnętrzna prawej komory
RVIT	<i>right ventricular inflow tract</i> , pomiar szerokości drogi napływu prawej komory
RVOT	<i>right ventricle outflow tract</i> , pomiar szerokości drogi odpływu prawej komory
RVSP	<i>right ventricular systolic pressure</i> , ciśnienie skurczowe w prawej komorze
RV/TLC	stosunek objętości zalegającej do całkowitej pojemności płuc
SA	<i>sarcoidosis</i> , sarkoidoza
SABA	<i>short-acting beta agonist</i> , krótko działający lek rozkurczający oskrzela
SAMA	<i>short-acting muscarinic antagonists</i> , krótko działający lek antycholinergiczny
SBP	<i>systolic blood pressure</i> , skurczowe ciśnienie tętnicze krwi
SCD	<i>sudden cardiac death</i> , nagła śmierć sercowa
SGA	<i>Subjective Global Assessment</i> , Subiektywna Globalna Ocena Stanu Odżywienia
SLDF	<i>scanning laser Doppler flowmetry</i> , skaningowa laserowa flowmetria dopplerowska

sPAP	<i>systolic pulmonary artery pressure</i> , ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej
SPECT	<i>single-photon emission computed tomography</i> , tomografia emisyjna pojedynczych fotonów
SSR	<i>systemic sting reaction</i> , systemowa reakcja związana z użądleniem przez owada błonkoskrzydłego
STE	<i>speckle-tracking echocardiography</i> , technika śledzenia plamki akustycznej
STEMI	<i>ST-elevation myocardial infarction</i> , zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
SV	<i>stroke volume</i> , objętość wyrzutowa
SVR	<i>systemic vascular resistance</i> , systemowy opór naczyniowy
TACO	<i>transfusion-associated circulatory overload</i> , poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia
TAPSE	<i>tricuspid annular plane systolic excursion</i> , pomiar wychylenia skurczowego pierścienia zastawki trójdzielnej
TEE	<i>transeophageal echocardiography</i> , echokardiografia przezprzełykowa
TI	<i>tricuspid insufficiency</i> , niedomykalność zastawki trójdzielnej
TLC	<i>total lung capacity</i> , całkowita pojemność płuc
TL <sub>CO</sub>	<i>lung transfer factor for carbon monoxide</i> , współczynnik transferu płucnego dla tlenku węgla
TNF	<i>tumor necrosis factor</i> , czynnik martwicy nowotworów
TV	<i>tidal volume</i> , objętość minutowa
TPG	<i>transpulmonary gradient</i> , gradient przezpłucny
TRALI	<i>transfusion-related acute lung injury</i> , ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc
TTE	<i>transthoracic echocardiography</i> , badanie echokardiograficzne przezklatkowe
TTS	<i>takotsubo syndrome</i> , zespół tako-tsubo
WAO	<i>World Allergy Organization</i> , Światowa Organizacja Alergii
WBC	<i>white blood cells</i> , poziom białych krwinek
WHA	<i>World Health Assembly</i> , Światowe Zgromadzenie Zdrowia
WHO	<i>World Health Organization</i> , Światowa Organizacja Zdrowia
WU	<i>Wood's unit</i> , jednostki Wooda
VC	<i>vital capacity</i> , pojemność życiowa
VC <sub>max</sub>	<i>maximal vital capacity</i> , maksymalna pojemność życiowa
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i> , czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
VHD	<i>valvular heart disease</i> , wada zastawkowa serca
VILI	<i>ventilator induced lung injury</i> , respiratorowe uszkodzenie płuc
VKA	<i>vitamin K antagonists</i> , antagoniści witaminy K
VO <sub>2</sub> max	<i>maximal oxygen uptake</i> , maksymalny pobór tlenu
VO <sub>2</sub> peak	<i>oxygen uptake at peak exercise</i> , szczytowy pobór tlenu
VR	<i>venous return</i> , powrót żylny
VT	<i>ventricular tachycardia</i> , częstoskurcz komorowy
VTED	<i>venous thromboembolic disease</i> , żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
6MWT	<i>six minute walk test</i> , test 6-minutowego chodu

---

**CZĘŚĆ I**

**Wprowadzenie  
do kardiopneumonologii**

---





# Płuca i serce – idealny tandem? Spojrzenie fizjologa

Marta Oknińska, Zuzanna Zambrowska, Michał Mączewski

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Serce i płuca są ze sobą nierozdzielnie powiązane: zajmują wspólną przestrzeń w klatce piersiowej i są połączone ze sobą siecią naczyń krwionośnych
- Zmiany ciśnień w klatce piersiowej związane z fizjologiczną czynnością oddechową płuc wpływają na naczynia krwionośne i serce, a znaczenie tego efektu rośnie w sytuacjach, w których zmiany ciśnień w klatce piersiowej ulegają nasileniu (wysięk fizyczny, przewlekła obturacyjna choroba płuc) lub odwróceniu (wentylacja mechaniczna)
- Dodatkowym elementem tych złożonych relacji jest zależność oporu naczyniowego płucnego od objętości płuc i ciśnienia w pęcherzykach płucnych oraz bezpośrednie oddziaływanie między komorami serca poprzez dzielącą je przegrodę

## Wprowadzenie

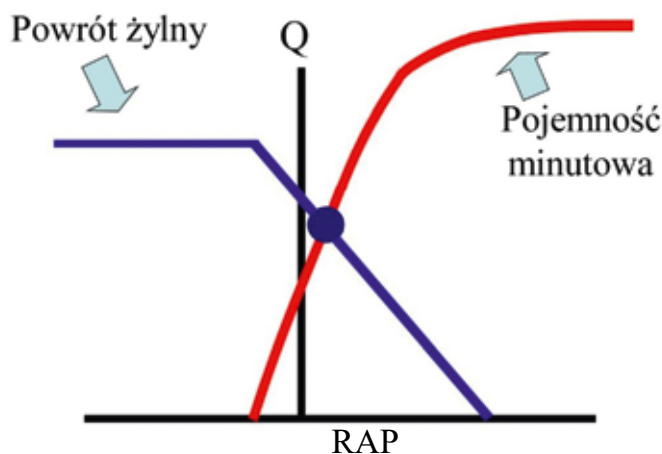
Układ krążenia składa się z zamkniętego systemu naczyń i serca, który dzieli się na krążenie duże i małe. W tym pierwszym lewa komora serca (LV, *left ventricle*) tłoczy krew do sprężystej aorty, a następnie przez liczne, równoległe ułożone tętnice mięśniowe krew płynie do poszczególnych narządów ustroju, gdzie tętnice dzielą się kilkanaście razy na coraz drobniejsze tętnice i tętniczki, a dalej na bardzo liczne naczynia włosowate zbudowane jedynie z pojedynczej warstwy komórek śródbłonna.

W naczyniach włosowatych odbywa się właściwa wymiana substancji między krwią a płynem tkankowym. Włośniczki łączą się w żyłki, a te w coraz większe żyły i ostatecznie krew spływa żyłami głównymi do prawego przedsionka (RA, *right atrium*). Tętnice i tętniczki są segmentem wysokociśnieniowym, niskoobjętościowym i wysokooporowym układu naczyniowego. Żyły są segmentem niskociśnieniowym, wysokoobjętościowym i niskooporowym układu krążenia.

W krążeniu małym, niskociśnieniowym i niskooporowym, krew jest wyrzucana z prawej komory (RV, *right ventricle*) do pnia płucnego (mPA, *main pulmonary artery*), a następnie płynie przez rozgałęziony system tętnic, tętniczek, naczyń włosowatych (gdzie zachodzi wymiana gazowa

między powietrzem pęcherzykowym a krwią) i żyłek płucnych, wracając do lewego przedsionka (LA, *left atrium*) czterema żyłami płucnymi (PV, *pulmonary veins*). Serce składa się z dwóch oddzielnych, ale połączonych czynnościowo i elektrycznie pomp mięśniowych – prawej i lewej. W skład każdej wchodzi przedsionek i komora. Do każdej z pomp napływa swobodnie krew z odpowiednich żył i wypływa do odpowiedniej tętnicy przez zastawki półksiężycowate, które nie pozwalają na cofanie się krwi do serca. Lewa komora jest pompą ciśnieniową, a RV – pompą objętościową, przez co jest znacznie bardziej zależna od obciążenia następczego niż LV.

Podstawowa regulacja układu krążenia opiera się na fakcie, że serce i naczynia krwionośne działają w jednym zamkniętym układzie. To oznacza, że pojemność minutowa serca (CO, *cardiac output*), tj. objętość krwi tłoczona przez RV do mPA i przez LV serca do aorty w ciągu minuty jest równa powrotowi żylnemu (VR, *venous return*), czyli objętości krwi dopływającej odpowiednio żyłami głównymi do RA i PV do LA. Ważnym czynnikiem spajającym te dwa parametry jest ciśnienie w przedsionku, odpowiednio prawym (RAP, *right atrial pressure*) i lewym (LAP, *left atrial pressure*), co przedstawiono schematycznie na rycinie 1.



**Rycina 1.** Zależność między powrotem żylnym, pojemnością minutową prawej komory a ciśnieniem w prawym przedsionku (szczegółowy opis w tekście).

RAP (*right atrial pressure*) – ciśnienie w prawym przedsionku

W prawym sercu siłą napędową VR jest różnica ciśnień między ośrodkowym ciśnieniem żylnym (CVP, *central venous pressure*) a RAP, przez co krzywa VR (przedstawiona kolorem niebieskim na rycinie 1 w pewnym zakresie ma charakter liniowy, gdyż VR rośnie wraz ze spadkiem RAP; następnie osiąga *plateau* po zapadnięciu się dużych naczyń żylnych i dalszy spadek RAP nie prowadzi już do wzrostu VR. Krzywa czerwona przedstawia zależność między ciśnieniem napełniania RV (czyli RAP) a jej wydajnością hemodynamiczną. Im wyższe ciśnienie napełniania, tym silniejsze uruchomienie zależności Franka-Starlinga, większa siła skurczu mięśnia sercowego i większa objętość wyrzutowa (SV, *stroke volume*), a wraz z tym pojemność minutowa RV. W związku z tym wzrost RAP zmniejsza VR, ale zwiększa CO. Krzywe VR i CO serca przecinają się w punkcie determinującym zarówno chwilową wartość CO, VR, jak i RAP (rycina 1).

## Układ oddechowy: mechanizm wentylacji

Płuca otoczone są opłucną płucną, a ściana klatki piersiowej opłucną ścienną. W ten sposób powstała między nimi jama opłucnej zawiera małą ilość płynu, a siła ssąca naczyń limfatycznych wytwarza w niej niewielkie spoczynkowe ujemne ciśnienie (około  $-5 \text{ cm H}_2\text{O}$  w porównaniu z ciśnieniem

# DUEXON PRO

Salmeterolum + Fluticasoni propionas



od 12 r.ż. 50 µg + 100 µg



od 12 r.ż. 50 µg + 250 µg



od 12 r.ż. 50 µg + 500 µg



od 4 r.ż. 25 µg + 50 µg



od 12 r.ż. 25 µg + 125 µg



od 12 r.ż. 25 µg + 250 µg

## DUEXON

Salmeterolum + Fluticasoni propionas



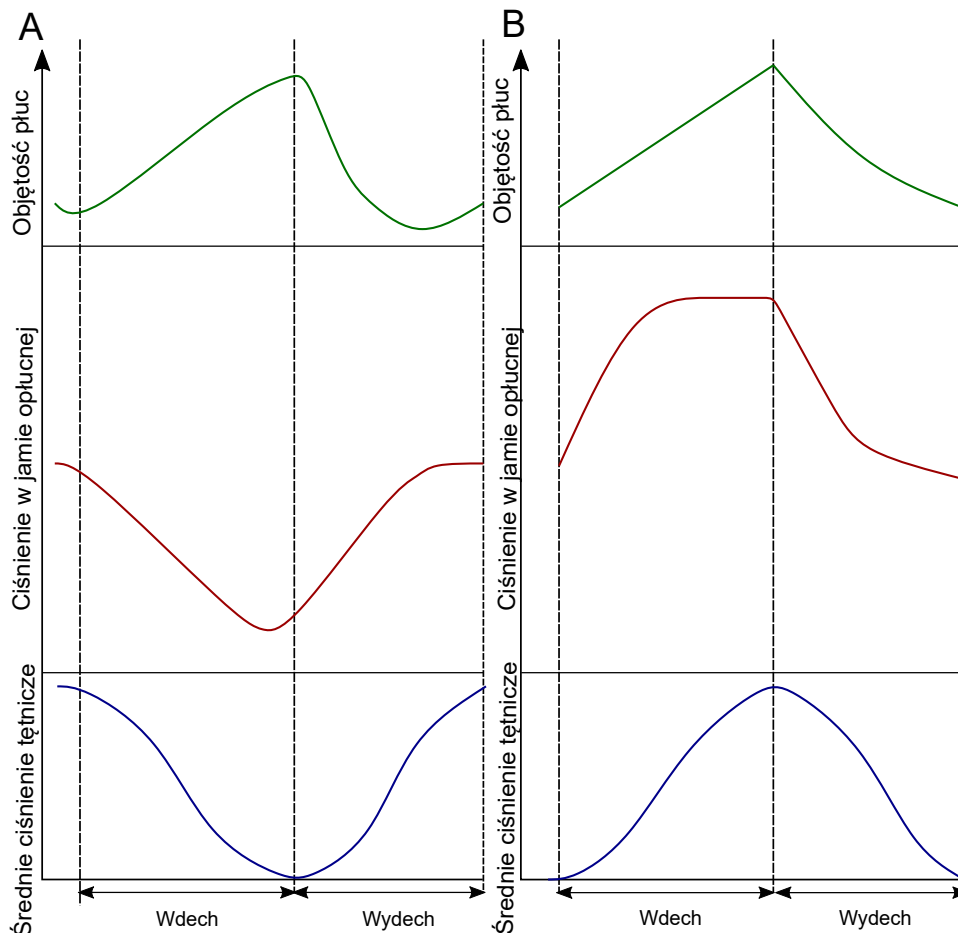
Bezpłatne na liście 75+\*

# Terapeutyczne **DU**Ety

  
**ADAMED**  
Dla Rodziny



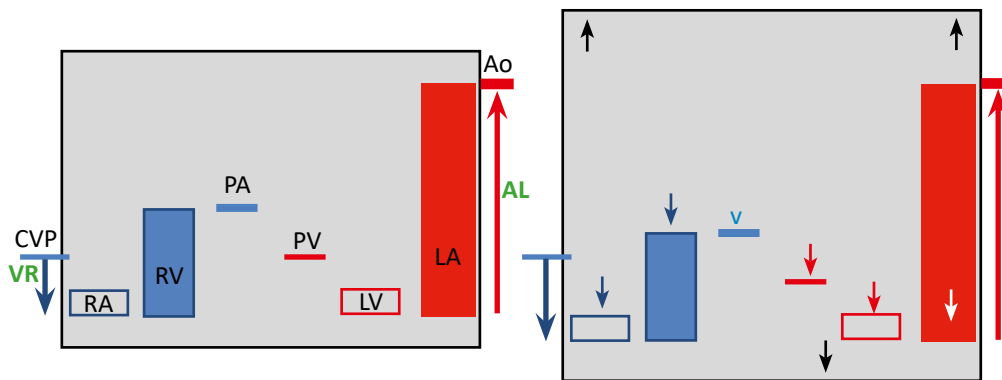
atmosferycznym). Mechanizm wdechu polega na zwiększeniu rozmiaru klatki piersiowej pod wpływem skurczu przepony i jej ruchu w dół oraz uniesienia żeber, co zwiększa wymiar przednio-tylny klatki piersiowej. W efekcie spada ciśnienie w jamie opłucnej, co z kolei prowadzi do rozszerzenia płuc i spadku ciśnienia w pęcherzykach płucnych (rycina 2). Różnica ciśnień między ciśnieniem atmosferycznym a ciśnieniem pęcherzykowym napędza ruch powietrza w drogach oddechowych w kierunku pęcherzyków płucnych i wdech. Z kolei wydech jest procesem biernym: pod wpływem rozkurczu mięśni wdechowych klatka piersiowa powraca do swojego spoczynkowego położenia w wyniku swojej elastyczności, co prowadzi do wzrostu ciśnienia w opłucnej oraz w pęcherzykach płucnych i do wydechu (rycina 2A).



**Rycina 2.** Zmiany objętości płuc, ciśnienia w jamie opłucnej i średniego ciśnienia tętniczego w zależności od faz cyklu oddechowego, przy oddechu własnym (A) i wentylacji mechanicznej dodatnim ciśnieniem (B).

## Wentylacja a układ krążenia

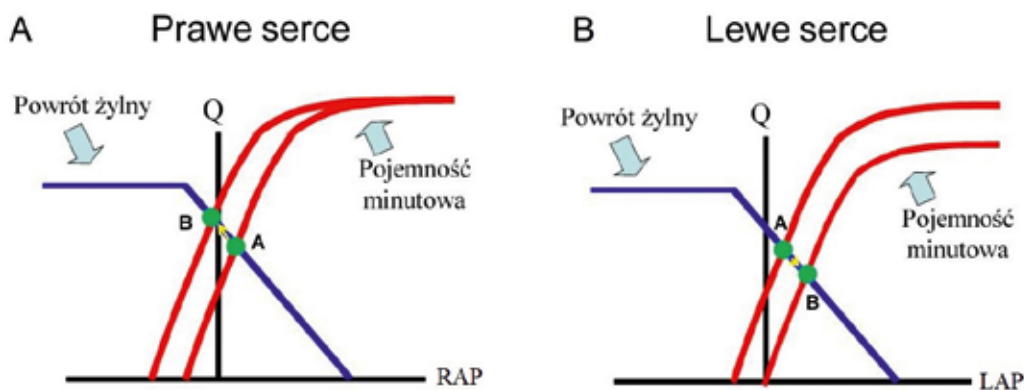
Oddychanie zmienia ciśnienia w klatce piersiowej i wraz z tym wpływa na znajdujące się w niej naczynia i serce. Zmiana ciśnienia w klatce piersiowej wpływa głównie na VR do RA i odpływ z LV, gdyż droga odpływu z RV (prawa komora i tętnice płucne) oraz dopływ do LA (żyły płucne i lewy przedsionek) podlegają równemu działaniu ciśnień w klatce piersiowej i w efekcie są od nich niezależne (rycina 3)<sup>2</sup>.



**Rycina 3.** Wpływ spadku ciśnienia w klatce piersiowej (prawy panel) na ciśnienia w naczyniach krwionośnych i jamach serca w klatce piersiowej. Lewy panel: Powrót żylny (VR) zależy od różnicy między CVP a RAP. Następnie RV tłoczy krew do PA, z której krew płynie przez tętniczki, naczynia włosowate i żyłki płucne do PV, którymi wraca do LA. Następnie LV tłoczy krew do aorty (Ao). Obciążenie następcze (AL, *afterload*) LV zależy od różnicy ciśnień między ciśnieniem w Ao a ciśnieniem rozkurczowym w LV. Na wdechu (prawy panel) klatka piersiowa się rozpręża, w wyniku czego spada ciśnienie w klatce piersiowej. W efekcie spada też ciśnienie we wszystkich naczyniach i jamach serca znajdujących się w klatce piersiowej, ale już nie poza nią. Stąd spadek ciśnienia w RA, ale brak zmian CVP prowadzi do wzrostu VR; podobnie spadek ciśnienia rozkurczowego w LV, ale brak zmian ciśnienia aortalnego prowadzi do wzrostu AL. Ponieważ spadek ciśnienia w RV przebiega równoległe ze spadkiem ciśnienia w PA, podobnie jak spadek ciśnień w PV i LA, wdech ma niewielki wpływ na obciążenie następcze RV i powrót żylny do LA.

AL (*afterload*) – obciążenie następcze, CVP (*central venous pressure*) – ośrodkowe ciśnienie żyłne, LA (*left atrium*) – lewy przedsionek, PA (*pulmonary artery*) – tętnica płucna, PV (*pulmonary veins*) – żyły płucne, RA (*right atrium*) – prawy przedsionek, RV (*right ventricle*) – prawa komora, VR (*venous return*) – powrót żylny

W trakcie wdechu w prawym sercu spadek ciśnienia w opłucnej (Ppl, *pleural pressure*) prowadzi do spadku RAP i wzrostu różnicy ciśnień między CVP a RAP, w wyniku czego rośnie VR, a wraz z nim pojemność minutowa RV (rycina 4A). W tym kontekście wykazano, że otwarcie klatki piersiowej zwiększa ciśnienie w klatce piersiowej i RAP, prowadząc do spadku VR i pojemności minutowej RV<sup>3</sup>.



**Rycina 4.** Wpływ fizjologicznego wdechu na parametry hemodynamiczne prawego i lewego serca. A) Spadek ciśnienia w klatce piersiowej na wdechu prowadzi do spadku RAP, co zwiększa VR i prowadzi do wzrostu pojemności minutowej RV (A→B). B) Z kolei spadek ciśnienia rozkurczowego w LA i LV serca przy braku zmian ciśnienia w aortie zwiększa AL i zmniejsza pojemność minutową LV (B→A).

LAP (*left atrial pressure*) – ciśnienie w lewym przedsionku, RAP (*right atrial pressure*) – ciśnienie w prawym przedsionku

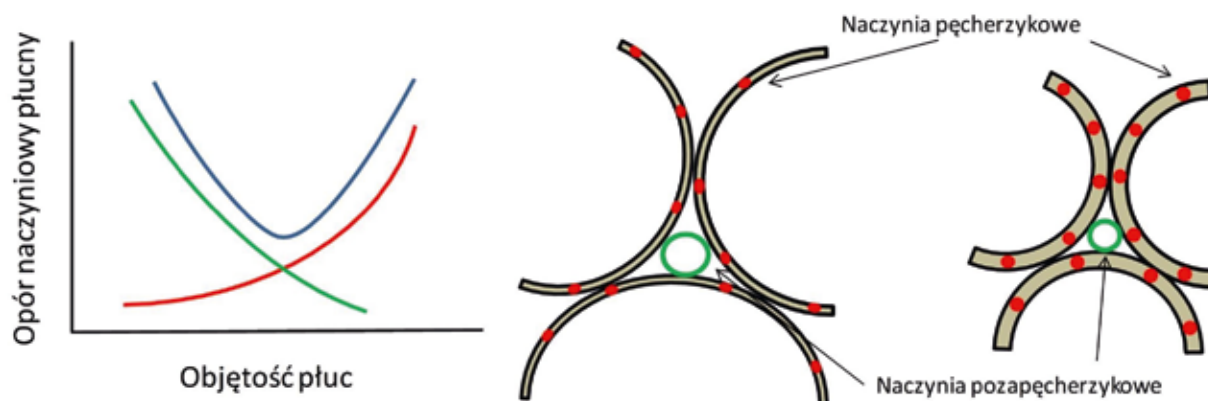
Następnie zwiększona pojemność minutowa RV prowadzi do wzrostu ciśnienia w PV oraz w LA i w konsekwencji do wzrostu pojemności minutowej LV (rycina 4B). Ze względu na czas przepływu krwi przez łożysko płucne (fizjologicznie około 2–5 sekund; czas ten może być wydłużony np. w nadciśnieniu płucnym), wdechowy wzrost pojemności minutowej RV prowadzi do wzrostu napełniania LV i pojemności minutowej LV 2–3 cykle sercowe później, zwykle już na początku wydechu. Dodatkowo wzrost napełniania RV powoduje wpuklanie przegrody międzykomorowej w lewą stronę w rozkurczu, dodatkowo zmniejszając objętość LV i następnie jej SV. Wpływ zmian Ppl na lewe serce jest bardziej złożony; jego oddziaływanie na aortę będzie niewielkie z dwóch powodów: tylko część aorty znajduje się w klatce piersiowej, a zdecydowana większość oporu naczyniowego rezyduje w mikrokrazeniu. Dodatkowo fizjologiczne zmiany ciśnień w klatce piersiowej wynoszą jedynie około 1% ciśnienia aortalnego. Istotniejszy jest wpływ Ppl na serce: spadek Ppl prowadzi do spadku ciśnienia w LV w odniesieniu do struktur zewnątrzkatkowych i ciśnienia w aorcie: przez to gradient ciśnień między ciśnieniem końcowo-rozkurczowym LV a ciśnieniem rozkurczowym w aorcie rośnie (rośnie obciążenie następcze LV), wydłuża się faza skurczu izowolumetrycznego, a skraca faza wyrzutu. W efekcie zmniejsza się CO i ciśnienie w aorcie (rycina 4B). Z tego powodu powstaje charakterystyczny profil zmian ciśnienia tętniczego i przepływu w aorcie (rycina 2A), w którym te parametry osiągają wartości minimalne na szczycie wdechu (wzrost obciążenia następczego LV, spadek VR do LV jako efekt poprzedniego wydechu), a maksymalne na szczycie wydechu (spadek obciążenia następczego LV, wzrost VR do LV). Spadkowi ciśnienia towarzyszy odruchowe zwiększenie częstotliwości rytmu serca w trakcie wdechu.

Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), u których ujemne ciśnienie wdechowe jest niższe, mają co prawda zwiększony VR, ale równocześnie zwiększone obciążenie następcze LV, a w efekcie zmniejszoną objętość wyrzutową LV, co w przypadku bardzo nasilonych zmian ciśnień może przejawiać się tzw. tętnem paradoksalnym, a więc brakiem wyczuwalnego tętna w trakcie wdechu. Dodatkowym czynnikiem nakładającym się na powyższe zależności jest wolemia. Hipowolemia i związane z nią niskie CVP sprawiają, że różnica ciśnień między CVP a RAP jest niewielka i silnie zależna od ciśnienia w klatce piersiowej, przez co zmienność oddechowa parametrów układu krążenia jest silniej wyrażona. Oczywiście odwrotna sytuacja występuje w hiperwolemii, w tym także w przypadkach związanych z niewydolnością serca (HF, *heart failure*). Na koniec należy wspomnieć, że ruch przepony wywołujący wdech poza spadkiem ciśnienia w klatce piersiowej powoduje wzrost ciśnienia w jamie brzusznej, co prowadzi zwykle do wzrostu CVP w mechanizmie ucisku naczyń żylnych. Efekt ten dodatkowo nasila wzrost VR na wdechu. Jednakże w przypadku hipowolemii może dojść do paradoksalnego zapadnięcia żyły głównej dolnej (IVC, *inferior vena cava*) na wdechu i spadku VR<sup>4</sup>.

## Krążenie płucne

Naczynia płucne można podzielić na trzy segmenty czynnościowe: (1) tętnice i tętniczki, (2) naczynia mikrokrazenia i (3) żyły oraz żyłki. W warunkach fizjologicznych decydujący wpływ na opór naczyniowy płucny (PVR, *pulmonary vascular resistance*) wywierają segmenty (1) i (3), które mają przebieg całkowicie pozapęcherzykowy i są w niewielkim stopniu zależne od objętości i ciśnień płucnych<sup>5</sup>. Z kolei naczynia mikrokrazenia płucnego dzielą się na naczynia włosniczkowe przebiegające w ścianie pęcherzyków płucnych oraz naczynia brzeżne i pozapęcherzykowe (przebiegające na styku pęcherzyków płucnych lub w przestrzeni śródmiąższowej). W miarę wzrostu objętości płuca lub w przypadku dodatniego ciśnienia w pęcherzykach płucnych pęcherzykowe naczynia włosniczkowe zostają uciśnięte, a z kolei naczynia pozapęcherzykowe rozszerzają się; w miarę spadku objętości płuca pęcherzykowe naczynia włosniczkowe rozszerzają się, ale naczynia pozapęcherzykowe są uciskane. W efekcie PVR jest determinowany przede wszystkim przez sumę tych

oporów (rycina 5). Jest najmniejszy przy objętości płuc odpowiadającej czynnościowej pojemności zalegającej i rośnie wraz z jej wzrostem i spadkiem (rycina 5). Z tego powodu wentylacja mechaniczna z wysokim ciśnieniem końcowo-wydechowym w przypadku płatowego zapalenia płuc może prowadzić, w wyżej opisanym mechanizmie, do wzrostu PVR w zdrowych częściach płuca i przekierowania perfuzji do obszarów zapalenia i w efekcie do hipoksemii. Należy wspomnieć także o przewlekłych zmianach PVR i ich wpływie na RV. Każdy przewlekły wzrost PVR, bez względu na jego etiologię, pierwotny (czyli o nie do końca poznanym mechanizmie, np. w płucnym nadciśnieniu tętniczym), wtórny do zatorowości (jak w zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym), przewlekłej hipoksji (np. POChP) lub utraty naczyń (np. rozedma) prowadzi do wzrostu obciążenia następczego RV, a w skrajnych przypadkach także do niewydolności prawokomorowej.



**Rycina 5.** Zależność oporu naczyniowego płucnego od objętości płuc. W miarę wzrostu objętości płuca pęcherzykowe naczynia włosniczkowe zostają uciśnięte (kolor czerwony), a z kolei naczynia pozapęcherzykowe (kolor zielony) rozszerzają się; w miarę spadku objętości płuca pęcherzykowe naczynia włosniczkowe rozszerzają się, ale naczynia pozapęcherzykowe są uciskane. W efekcie opór naczyniowy płucny (górną część) jest determinowany przede wszystkim przez sumę tych oporów. Jest najmniejszy przy objętości płuc odpowiadającej czynnościowej pojemności zalegającej i rośnie wraz z jej wzrostem i spadkiem.

## Wentylacja mechaniczna

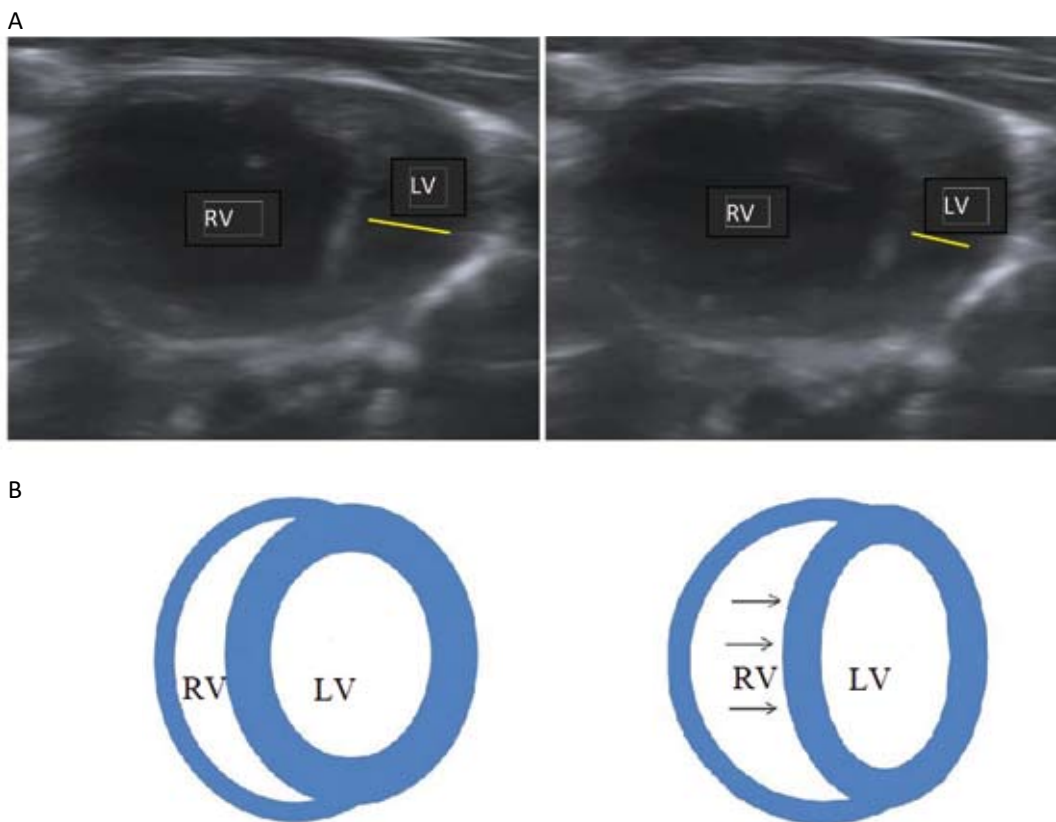
W trakcie wentylacji mechanicznej dodatnim ciśnieniem dochodzi do całkowitego odwrócenia mechaniki oddychania. Wdech jest wyzwalany wtłoczeniem do płuc powietrza pod dodatnim ciśnieniem, co prowadzi do wzrostu ciśnienia w klatce piersiowej i wtórnie do zwiększenia wymiarów klatki piersiowej. Z tego powodu w trakcie wdechu panuje dodatnie Ppl (rycina 2B). Z kolei wydech jest bierny: po usunięciu dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych powietrze je opuszcza, a jego ruch jest napędzany różnicą ciśnień między ciśnieniem pęcherzykowym a ciśnieniem atmosferycznym. W efekcie spada ciśnienie w klatce piersiowej i klatka piersiowa powraca do swojego spoczynkowego położenia (rycina 2B). Odwrócenie mechaniki wentylacji powoduje też odwrotny od fizjologicznego wpływ wentylacji mechanicznej na czynność serca: wdech indukowany wzrostem ciśnienia w drogach oddechowych prowadzi do spadku VR i następnie przepływu w PA, z kolei zwiększając ciśnienie końcowo-rozkurczowe LV, zmniejsza AL. W trakcie wdechu spada pojemność minutowa RV, rośnie LV i rośnie ciśnienie tętnicze. W trakcie wydechu zwiększa się VR do RV, do LV dopływa mniej krwi (opóźniony efekt wdechu) i ciśnienie tętnicze spada<sup>6</sup>. Dodatkowo dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych uciska pęcherzykowe naczynia włosowate, zwiększając PVR i obciążenie następcze RV. Efekty te rosną wraz ze wzrostem dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych i stosunku czasu trwania wdechu/wydechu. Hipowolemia nasila hamujący wpływ wentylacji dodatnim ciśnieniem na powrót żylny: jako że VR zależy od różnicy między CVP i RAP, spadek CVP zmniejsza gradient ciśnień, co dodatkowo nasila wentylacja



mechaniczna. Z drugiej strony podwyższone ciśnienie napełniania (np. w przebiegu niewydolności prawokomorowej lub obukomorowej) czyni pacjenta względnie mało podatnym na to działanie wentylacji mechanicznej. Wentylacja mechaniczna może zmniejszać obciążenie wstępne LV wtórnie do zmniejszenia obciążenia wstępnego RV. Z kolei nadmierne rozdęcie płuc może zwiększać PVR, zwiększać obciążenie następcze RV i dodatkowo obniżyć pojemność minutową RV. Wtórnie do wzrostu obciążenia następczego RV może dochodzić do wzrostu objętości końcowo-rozkurczowej RV, co z kolei w mechanizmie bezpośredniego oddziaływania między komorami potencjalnie prowadzi do przesunięcia przegrody międzykomorowej w lewo, zmniejszenia objętości końcowo-rozkurczowej LV i objętości wyrzutowej LV<sup>7</sup>.

## Bezpośrednie oddziaływanie między komorami

Bezpośrednie oddziaływanie między komorami odbywa się za pośrednictwem przegrody międzykomorowej. Serce jest zamknięte w obrębie nierozciągliwego osierdzia, w związku z czym ciśnienia rozkurczowe i skurczowe w jednej komorze mogą wpływać na ruch przegrody i objętość drugiej komory. Ma to szczególne znaczenie w rozkurczu, gdy objętości komór są największe. Położenie przegrody międzykomorowej zależy od różnicy między ciśnieniem końcoworozkurczowym w LV i RV. Wzrost ciśnienia w RV przesuwa przegrodę w lewo, zmniejszając objętość końcowo-rozkurczową LV oraz objętość wyrzutową LV i ciśnienie w aorcji. Widać to na początku wdechu, gdy wzrost końcoworozkurczowej objętości i ciśnienia w RV spowodowany wzrostem RV zmniejsza odpowiednie parametry LV (rycina 6).



**Rycina 6.** Bezpośrednie oddziaływanie między komorami. A) Echokardiogram w osi krótkiej szczura z ciężkim nadciśnieniem płucnym w skurczu (panel lewy) i rozkurczu (panel prawy). B) Schematyczny widok RV i LV w skurczu (panel lewy) i rozkurczu (panel prawy). W rozkurczu napływ krwi do RV prowadzi do wzrostu ciśnienia i uciskania przegrody międzykomorowej, co powoduje zmniejszenie wymiarów LV, w konsekwencji prowadzące do zmniejszenia jej objętości wyrzutowej.

LV (*left ventricle*) lewa komora, RV (*right ventricle*) – prawa komora

Na potwierdzenie tych rozważań wykazano, że podanie 25 ml płynu do LA doprowadziło do wzrostu objętości LV, ciśnienia rozkurczowego i skurczowego w LV, przepływu w aorcie i odpowiednio spadku tych parametrów w prawym sercu i PA<sup>8</sup>. Efektów tych nie obserwowano po usunięciu osierdzia, co sugeruje, że jedną z funkcji osierdzia jest zapewnianie synchronizacji międzykomorowej. Mechanizm ten może na przykład zmniejszać ryzyko hipotonii ortostatycznej: nagłe zmniejszenie VR do RA prowadzi do spadku końcoworozkurczowej objętości i ciśnienia w RV, co sprawia, że przegroda międzykomorowa przesuwana się w prawo i rośnie objętość LV, co częściowo przynajmniej kompensuje zmniejszenie VR do RV. Efekt ten może także tłumaczyć, dlaczego sportowcy wytrzymałościowi są bardziej podatni na hipotonię ortostatyczną: mając powiększone serca i rozciągnięte osierdzie na skutek treningu, w spoczynku ich komory operują z objętościami zbliżonymi do normalnych niewytrenowanych osób, przez co ewentualna kompensacja LV jest mniej wydajna<sup>8</sup>. Interesująca sytuacja występuje w przypadku tamponady serca: płyn gromadzący się w osierdziu zmniejsza efektywną objętość LV + RV, zwiększając sztywność całego serca. W trakcie wdechu wpływ spadku ciśnienia w klatce piersiowej na serce jest niewielki, ale ułatwia VR do RV, natomiast spadek ciśnienia w PV zmniejsza gradient i VR do LA, zmniejszając wypełnienie LV, przegroda wpukła się do LV, dodatkowo ograniczając objętość wyrzutową LV, co może powodować drastyczny spadek pojemności minutowej LV i tętno paradoksalne<sup>9</sup>.

## Podsumowanie

Serce i płuca to dwa narządy ściśle ze sobą związane na wielu poziomach: anatomicznym, fizjologicznym i czynnościowym. Zrozumienie tych niekiedy złożonych zależności pozwoli zdać sobie sprawę z tego, że każda ciężka choroba serca ma także swoje konsekwencje płucne, a z kolei każde zaburzenie układu oddechowego ma także wpływ na serce.

## PIŚMIENNICTWO

1. Verhoeff K, Mitchell JR. Cardiopulmonary physiology: why the heart and lungs are inextricably linked. *Adv Physiol Educ.* 2017;41:348–353.
2. Magder S. Clinical usefulness of respiratory variations in arterial pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;15:151–155.
3. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Saunders, 2016.
4. Takata M, Wise RA, Robotham JL. Effects of abdominal pressure on venous return: abdominal vascular zone conditions. *J Appl Physiol.* 1990;69:1961–1972.
5. Marini JJ, Hotchkiss JR, Broccard AF. Bench-to-bedside review: microvascular and airspace linkage in ventilator-induced lung injury. *Crit Care.* 2003;7:435–444.
6. Morgan BC, Martin WE, Hornbein TF, et al. Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration. *Anesthesiology.* 1966;27:584–590.
7. Alviar CL, Miller PE, McAreavey D, et al. Positive Pressure Ventilation in the Cardiac Intensive Care Unit. *JACC.* 2018;72:1532–1553.
8. Kroeker CAG, Shrive NG, Belenkie I, Tyberg JV. Pericardium modulates left and right ventricular stroke volumes to compensate for sudden changes in atrial volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284:H2247–H2254.
9. Reddy PS, Curtiss EI, Uretsky BF. Spectrum of hemodynamic changes in cardiac tamponade. *Am J Cardiol.* 1990;66:1487–1491.

# Dysfunkcja śródbłonna jako wspólny mianownik chorób serca i płuc

Tomasz Borkowski, Agata Płoska, Iwona T. Dobrucka,  
Lawrence W. Dobrucki, Leszek Kalinowski

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Śródbłonek, poprzez reakcje na czynniki mechaniczne (*shear stress*, *stretching*) i szereg bioaktywnych substancji, wpływa na homeostazę układu sercowo-naczyniowego i może regulować perfuzję poszczególnych narządów ustroju
- Tlenek azotu (NO, *nitric oxide*) produkowany przez śródbłonkową syntazę tlenku azotu działa cytoprotekcyjnie, przeciwzapalnie i antyoksydacyjnie, a także hamuje agregację płytek krwi i adhezję leukocytów do ściany naczyń
- Dysfunkcja śródbłonna mierzona niedoborem bioaktywnego NO jest wspólnym i najbardziej wczesnym wskaźnikiem wielu chorób prowadzących do zwiększonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych
- Ponadto dysfunkcja śródbłonna prowadzi do pogorszenia perfuzji narządów, nasilenia stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego, a w dłuższej perspektywie do przebudowy tkanki, skutkując m.in. zmniejszeniem gęstości utkania naczyń włosowatych, włóknieniem i nasiloną apoptozą
- Istnieje coraz więcej metod pozwalających na ocenę struktury i funkcji śródbłonna zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*
- Terapia dysfunkcji śródbłonna zdobywa coraz większe zainteresowanie, szczególnie w kontekście zapobiegania i leczenia miażdżycy naczyń tętniczych, a także niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory

## Śródbłonek – znaczenie dla homeostazy układu krążenia

Śródbłonek (*endothelium*) stanowi pojedynczą warstwę komórek tworzących wyściółkę wszystkich naczyń krwionośnych, limfatycznych i włosowatych. Struktura ta pełni kluczową rolę w czynności układu krążenia, w tym również w naczyniach mięśnia sercowego i płuc. Ponadto komórki śródbłonna – mając bezpośredni kontakt z sąsiadującymi komórkami – regulują ich funkcje<sup>1</sup>.

Pod wpływem fizjologicznych bodźców, zarówno mechanicznych (*shear stress*, *circumferencial stretch*), jak i substancji biologicznie czynnych znajdujących się we krwi (np. angiotensyny II, acetylocholino), komórki śródbłonna naczyniowego modulują odpowiednie rozszerzanie i zwężanie tętnic, w tym również tętnic wieńcowych. Śródbłonek *per se* może uwalniać szereg bioaktywnych substancji naczynioruchowych, m.in. endotelinę 1, prostaglandynę H<sub>2</sub>, tromboksan A<sub>2</sub> jako naczynioskurczające oraz bradykininę, prostacyklinę (prostaglandyna I<sub>2</sub>), śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący (EDHF, *endothelium-derived hyperpolarization factor*) i tlenek azotu (NO, *nitric oxide*) jako naczyniorozkurczające<sup>2-4</sup>.

Śródbłonek w istotny sposób przyczynia się do tworzenia homeostazy układu sercowo-naczyniowego dużych i małych naczyń tętniczych. W ogromnym stopniu jest to związane z wytwarzaniem w prawidłowym śródbłonku NO w reakcji katalizowanej przez śródbłonkową syntazę tlenku azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*), który ma rozliczne działania plejotropowe o charakterze cytoprotekcyjnym. Tlenek azotu wykazuje właściwości przeciwzapalne poprzez hamowanie ekspresji białek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonkowych, agregacji płytek i leukocytów, hamowanie procesów oksydacyjnych i wnikania w niekontrolowany sposób cholesterolu do wnętrza komórek; bierze też istotny udział w generowaniu procesów tworzenia nowych mikronaczyń (angiogenezy)<sup>5</sup>. Struktura i funkcja śródbłonna mogą się znacznie różnić w poszczególnych obszarach naczyniowych, mają one wspólną cechę w wydzielaniu substancji regulujących napięcie i przepuszczalność naczyń, przyczyniając się w ten sposób do ochrony naczyń i regulując funkcję otaczających go komórek<sup>6</sup>. Całkowita masa śródbłonna w organizmie dorosłego człowieka wynosi 1–2 kg, tworząc ogromną powierzchnię oddziaływania i wymiany (ok. 4000–7000 m<sup>2</sup>) dla rozmaitych substancji w każdej części ciała. Funkcja śródbłonna – jak każdego narządu – może ulegać zaburzeniu, prowadząc do jego dysfunkcji, a w skrajnych warunkach do niewydolności.

## Dysfunkcja śródbłonna – implikacje sercowo-płucne

Głównymi czynnikami indukującymi dysfunkcję śródbłonna są: nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, hiperlipidemia, hiperhomocysteinemia, nikotynizm, niewydolność serca (HF, *heart failure*) i obecność cytokin prozapalnych<sup>7</sup>. Czynniki te mogą już na wczesnym etapie doprowadzić do wystąpienia różnorodnych następstw w samym śródbłonku, tj.: zaburzenia aktywności i struktury konstytutywnej formy izoenzymu katalizującego powstawanie NO – eNOS, wzrostu ekspresji oksydazy ksantynowej i oksydoreduktazy NADPH, wzmożenia glikolizy<sup>8-10</sup>. Wszystkie te zmiany przyczyniają się do nadmiernej produkcji reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) oraz do zmniejszenia biodostępności NO. Ponadto na produkcję NO silnie wpływa także naprężenie ścinające (*shear stress*), które jest styczną składową mechanicznego tarcia wywieranego przez przepływającą krew na powierzchni śródbłonna<sup>11-12</sup>. Specyficzne receptory biomechaniczne glikokaliksu – powierzchniowej warstwy proteoglikanu – przekształcają bodziec sił ścinających na sygnały biochemiczne, które modulują napięcie naczyń, aktywność płytek krwi, adhezję leukocytów i przepuszczalność śródbłonna<sup>13</sup>.

Podczas gdy fizjologiczne siły ścinające sprzyjają utrzymaniu właściwości przeciwzapalnych bariery śródbłonkowej, zmniejszenie sił ścinających wywołuje stan zapalny i miażdżycę poprzez zmniejszoną śródbłonkową produkcję NO<sup>14-15</sup>. Prowadzi to w sercu do upośledzenia funkcji rozszerzania naczyń tętniczych i osłabienia wzrostu przepływu wieńcowego krwi w odpowiedzi na zwiększone zapotrzebowanie mięśnia sercowego na substraty energetyczne. Upośledzony czynnościowo śródbłonek może również uwalniać nieadekwatnie substancje zwężające naczynia (endotelinę 1, prostaglandynę H<sub>2</sub> i tromboksan A<sub>2</sub>), przesuwając w ten sposób równowagę naczynioruchową bardziej w kierunku obkurczania, doprowadzając do zmniejszenia przepływu krwi<sup>16</sup>. Nadmierny stres oksydacyjny i mała biodostępność NO w ścianie naczynia krwionośnego pociągają za sobą szereg

# ZAFIRON

Formoteroli fumaras

## Unikalne właściwości formoterolu w leczeniu **astmy i POChP**<sup>1</sup>



### BEZPIECZEŃSTWO KARDIOLOGICZNE<sup>1</sup>



- **NIE WYKAZANO** istotnego wzrostu ryzyka incydentów sercowo - naczyniowych w grupie pacjentów z rozpoznaniem POChP i współchorobowościami<sup>1</sup>
- **PONADTO** stwierdzono istotny spadek liczby ciężkich zdarzeń ubocznych (głównie hospitalizacji) związanych z astmą w grupie leczonej formoterolem w porównaniu z SABA<sup>1</sup>



### SZYBKOŚĆ DZIAŁANIA



Początek działania to ok. **1-3 minuty** od podania<sup>2</sup>



Czas działania do **12 godzin**<sup>2</sup>

**Formoterol** szybciej niż salmeterol prowadzi do poprawy rozkurczu oskrzeli u chorych na POChP<sup>1</sup>



*W trosce o zdrowie  
Pacjentów*



Na podstawie:

1. P. Kuna, M. Kupczyk, E. Jassen, A. Barczyk, A.E. Płatek, F.M. Szymański, Miejsce formoterolu w terapii astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – stanowisko ekspertów, *Terapia* 12 (383) 2019; 18-29.

2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zafiron.



następstw molekularnych, tj.: nasilenie produkcji cytokin i chemokin prozapalnych przez leukocyty, komórki śródbłonna i komórki sąsiadujące, zwiększenie ekspresji białek powierzchniowych kotwiczących dla leukocytów, obniżenie procesów sygnałowania wewnątrzkomórkowego za pośrednictwem cyklicznego trifosforanu guanozyny/kinazy proteinowej G (cGMP/PKG), zmniejszenie biogenezy mitochondriów, co w konsekwencji pogłębia dysfunkcję śródbłonna i niekorzystnie wpływa na sąsiadujące komórki<sup>17-21</sup>.

Dysfunkcja śródbłonna zwiększa również odkładanie się kolagenu w ścianie naczynia, zmniejsza angiogenezę i upośledza rozwój krążenia obocznego (arteriogenezę), a także sprzyja przekształcaniu komórek śródbłonna w komórki mezenchymalne. W konsekwencji wywołuje to efekt tzw. rozrzedzenia mikronaczyniowego (*microvascular rarefaction*) definiowanego jako utrata perfundowanych mikronaczyń, zwłóknienia i przerostu organu<sup>22-23</sup>. Ponadto, podczas gdy w normalnych warunkach komórki śródbłonna wytwarzają antyproliferacyjne i przeciwzakrzepowe mediatory, stan zapalny sprzyja zmianie funkcji śródbłonna ze stanu spoczynku do stanu aktywowanego, obejmując aktywację płytek krwi, utlenianie lipidów oraz adhezję i migrację leukocytów, co z kolei przyspiesza proces zapalny<sup>24,25</sup>. Zapalenie śródbłonna i zmniejszona dostępność NO bezpośrednio sprzyjają proliferacji fibroblastów, które zwiększają produkcję fibronektyny i kolagenu, implikując przebudowę tkanki mięśnia sercowego i tkanki płucnej<sup>26-28</sup>. Dodatkowo proliferacja fibroblastów i zwiększona zawartość białek macierzy zewnątrzkomórkowej zwiększają odległość dyfuzji tlenu między naczyniami włosowatymi a miocytami, narażając mięsień sercowy na ryzyko niedotlenienia w warunkach zmniejszonego przepływu krwi.

Nieprawidłowości czynnościowe mikronaczyń są również związane z rozwojem nieprawidłowości strukturalnych, w tym zwężenia światła w wyniku wewnętrznej przebudowy tętniczek wewnątrz mięśnia sercowego, rozrzedzenia mikronaczyń i mikroembolizacji po pęknięciu blaszki miażdżycowej. Przebudowa jest spowodowana głównie pogrubieniem ściany środkowej (*tunica media*) z powodu proliferacji komórek mięśni gładkich otoczonych zwłóknieniem okołonaczyniowym<sup>29,30</sup>. Zarówno przebudowa tętniczek, jak i zmniejszenie gęstości naczyń włosowatych (szacowanej jako liczba naczyń włosowatych na jednostkę powierzchni) przyczyniają się do zwiększenia oporu mikronaczyniowego i zmniejszenia rezerwy przepływu naczyniowego<sup>31-34</sup>. Zmiany czynnościowe wywołane dysfunkcją śródbłonna mogą jednocześnie występować w mikrokrążeniu wieńcowym i płucnym, a także w tętnicach nasierdziowych i obwodowych naczyniach krwionośnych, stanowiąc w ten sposób zaburzenie ogólnoustrojowe<sup>35,36</sup>.

Dysfunkcja śródbłonna w układzie naczyniowym płuc indukuje stan zapalny, powodując adhezję makrofagów i limfocytów T, co dalej skutkuje naciekaniami miąższu płuc przez komórki stanu zapalnego. W wyniku aktywacji stanu zapalnego w miąższu płuc, dochodzi do zniszczenia ściany pęcherzyków płucnych z powodu apoptozy pneumocytów i komórek śródbłonna, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju rozedmy płuc. W późniejszych stadiach rozwoju POChP dochodzi do przerostu mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych oraz do nadmiernego odkładania się kolagenu i niszczenia naczyń włosowatych, co prowadzi do rozwoju nadciśnienia płucnego<sup>37</sup>.

## Ocena funkcji śródbłonna

Ocena funkcji śródbłonna obecnie jest przedmiotem licznych badań naukowych, zarówno eksperymentalnych, jak i klinicznych. Metody te ogólnie można podzielić na laboratoryjno-analityczne, obrazowe i inwazyjne. W proponowanych metodach mogą być brane pod uwagę rozmaite parametry oceny czynności śródbłonna. Wydaje się jednak, że najbardziej wczesnym wyznacznikiem ujawniającej się dysfunkcji śródbłonna pozostaje ocena rozkurczu naczyń tętniczych zależna od uwalnianego NO ze śródbłonna.

### **Badania laboratoryjno-analityczne**

Liczne badania eksperymentalne przedkliniczne przeprowadzone w ostatnich kilkunastu latach dostarczyły wielu dowodów, że obecne we krwi pochodne metylowe L-argininy- $N^G$ -metyloarginina (L-NMMA) i asymetryczna  $N^G, N^G$ -dimetyloarginina (ADMA), które – będąc endogennymi inhibitorami eNOS – poprzez mechanizm hamowania wytwarzania NO powodują dysfunkcję śródbłonna, zwężenie naczyń, podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi i nasilenie miażdżycy. Z kolei w badaniach u ludzi wykazano, że wzrost stężenia we krwi L-NMMA i ADMA, a także symetrycznej  $N^G, N^G$ -dimetyloargininy (SDMA) (która nie hamuje eNOS) następuje w wielu różnych chorobach związanych z dysfunkcją śródbłonna, w tym w niewydolności nerek i cukrzycy. Oznaczanie stężeń tych związków we krwi jest użytecznym parametrem laboratoryjnym do oceny funkcji/dysfunkcji śródbłonna<sup>38</sup>.

Obecnie zdefiniowano wiele innych biomarkerów we krwi dysfunkcji śródbłonna, takich jak: rozpuszczalna międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna (sICAM-1), rozpuszczalna pierwsza cząstka adhezyjna śródbłonna naczyniowego (sVCAM-1), inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1), tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA), rozpuszczalna E-selektyna (sE-selectin), angiopoetyna-2 (Angpt-2), endokan (ESM-1), receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego-2 (VEGFR<sub>2</sub>), czynnik von Willebranda (vWF), proteaza rozszczepiająca czynnik von Willebranda (ADAMTS-13), białko C-reaktywne (CRP), czynnik martwicy nowotworów- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oraz liczne cytokiny i chemokiny prozapalne<sup>39,40</sup>.

### **Badania obrazowe**

- a. Poszerzenie tętnic zależne od przepływu (FMD, *flow mediated dilation*). Badanie to odnosi się do poszerzenia się tętnicy zależnego od czynności śródbłonna w warunkach zwiększonego przepływu krwi, zwykle w teście reaktywnej hiperemii. W badaniu indukuje się rozszerzenie naczynia krwionośnego (tętnicy ramiennej) poprzez wzrost sił ścinających przepływającej krwi nazywane reaktywnym przekrwieniem, które jest konsekwencją redukcji oporu naczyniowego po czasowym niedokrwieniu dystalnie położonego odcinka tętnicy (na przedramieniu)<sup>41</sup>. Zwykle takie badanie wykonuje się w dwóch powtórzeniach. Mechanizmem molekularnym odpowiedzialnym za reaktywne przekrwienie jest otwarcie zależnych od wapnia kanałów potasowych w komórkach śródbłonna, co prowadzi dalej sekwencyjnie do hiperpolaryzacji błon komórkowych śródbłonna, napływu do wnętrza komórek jonów wapnia i aktywacji zależnej od wapnia eNOS. Do pełnej weryfikacji badania FMD konieczne jest wykonanie po pewnej przerwie (co najmniej 10 minut od ostatniego badania FMD) oceny odpowiedzi naczyniorozkurczającej niezależnej od śródbłonna naczyń (NTG-MD, *nitroglycerin-mediated dilation*). Test ten przeprowadza się poprzez podanie podjęzykowo 0,5 mg nitrogliceryny i wykonanie po pięciu minutach oceny zmian średnicy tętnicy ramiennej analogicznie jak dla FMD.
- b. Analiza kontrastu widma światła spolaryzowanego (LSCI, *laser speckle contrast imaging*). W metodzie tej system detekcji opiera się o laserową analizę światła rozproszonego, umożliwiającą nieinwazyjne, bezkontaktowe monitorowanie w czasie rzeczywistym zmian perfuzji w mikrokrokrążeniu.
- c. Fluorescencja skóry zależna od przepływu (FMSF, *flow-mediated skin fluorescence*). Istotą techniki FMSF jest monitorowanie fluorescencji (o długości fali 460 nm po wzbudzeniu światłem ultrafioletowym) dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADH) w skórze, którego zawartość zmienia się wtórnie do okluzji tętnicy ramiennej. FMSF jest innowacyjną metodą oceniającą krążenie mikronaczyniowe i regulacje metaboliczne zależne od NADH/NAD<sup>+</sup>, co stanowi cenne uzupełnienie dotychczasowych metod czynnościowej oceny śródbłonna<sup>42-43</sup>.



- d. Tonometria tętnic obwodowych (endoPAT, *peripheral arterial tonometry*). Jest to urządzenie do nieinwazyjnej oceny reaktywności naczyń mikrokrążenia polegającej na rejestracji zmian ciśnienia na paliczkach metodą pletyzmografii. Metoda ta jest zaaprobowana przez organizację FDA (*Food and Drug Administration*) do nieinwazyjnej oceny dysfunkcji śródbłonna<sup>44</sup>.
- e. Ocena przepływu krwi w badaniach ultrasonograficznych i radiologicznych. Przepływ krwi (np. wieńcowy) można również mierzyć w nieinwazyjnych badaniach obrazowych, takich jak: badanie echokardiograficzne serca, rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*), tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*), tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*). W badaniach tych wymagane jest użycie kontrastu lub niecelowanych znaczników (izotopowych, magnetycznych etc.), które podane do krążenia wędrują swobodnie w łożysku naczyniowym zgodnie ze strumieniem krwi.
- f. Badania obrazowe celowane z użyciem sond molekularnych. W badaniach obrazowych z wykorzystaniem hybrydowych systemów CT/SPECT/PET i wysokoczułych kamer optycznych w podczerwieni (> 760 nm) intensywnie rozwija się dziedzina badań celowanych, w których używa się wprowadzone do krwi w śladowych ilościach, odpowiednio skonstruowane sondy molekularne. Sondy te zawierają specyficzne przeciwciała lub ligandy wobec odpowiednich antygenów bądź receptorów – będących markerami różnych czynności śródbłonna. Do substancji kierunkowej sondy molekularnej dołączona jest substancji znacznikowa – radioizotop bądź też znacznik optyczny (fluorescencyjny lub chemiluminescencyjny). Akumulacja w komórkach określonej sondy molekularnej przekłada się na wzrost sygnału rejestrowanego za pomocą PET, SPECT bądź czulej kamery na podczerwień. Wykonanie takiego badania w sprzężeniu z CT dodatkowo umożliwia precyzyjne zlokalizowanie przestrzenne zmiany czynnościowej dotyczącej śródbłonna w określonych tkankach/organach człowieka. Przykładem zastosowania sond molekularnych do obrazowania odpowiedzi angiogenetycznej jest wykorzystanie ligandów o swoich cyklicznych sekwencjach aminokwasowych Arg-Gly-Asp, zwanych sekwencjami RGD. Motyw RGD jest użyty w sondzie jako substancja kierunkowa, która wiąże się specyficznie z alfavbeta3-integriną, występującą w nadekspresji i w formie zwiększającej powinowactwo dla cyklicznego RGD na powierzchni nowo powstałych komórek śródbłonna<sup>45-46</sup>. Innym nowatorskim przykładem wykorzystania rozwiązań nanotechnologicznych w obrazowaniu celowanym w badaniach własnych jest sonda molekularna do identyfikacji przyżyciowo receptorów końcowych produktów zaawansowanej glikacji (RAGE, *receptor for advanced glycation end products*). Wzmoczona ekspresja tych receptorów jest następstwem stresu oksydacyjnego związanego z hiperglikemią i hipoksją<sup>47</sup>.

Powyższe metody celowanego obrazowania molekularnego są współcześnie dynamicznie rozwijającą się dziedziną badań naukowych w medycynie. Należy przypuszczać, że w najbliższych latach coraz śmielej metody te będą stosowane w rutynowych badaniach klinicznych.

### **Badania inwazyjne**

Badaniami inwazyjnymi, które są najczęściej stosowane do stwierdzenia dysfunkcji śródbłonna w sercu, są testy czynnościowe polegające na dowieńcowym podaniu substancji aktywnej podczas angiografii tętnic wieńcowych. Najczęściej podaje się acetylocholiny, która wywołuje rozkurcz badanej tętnicy wieńcowej przy prawidłowo funkcjonującym śródbłonnem, natomiast w dysfunkcji śródbłonna dochodzi do wyraźnego obniżenia odpowiedzi rozkurczowej lub nawet skurczu tętnicy na skutek dominującego wówczas efektu acetylocholiny na mięśniówkę gładką naczyń.

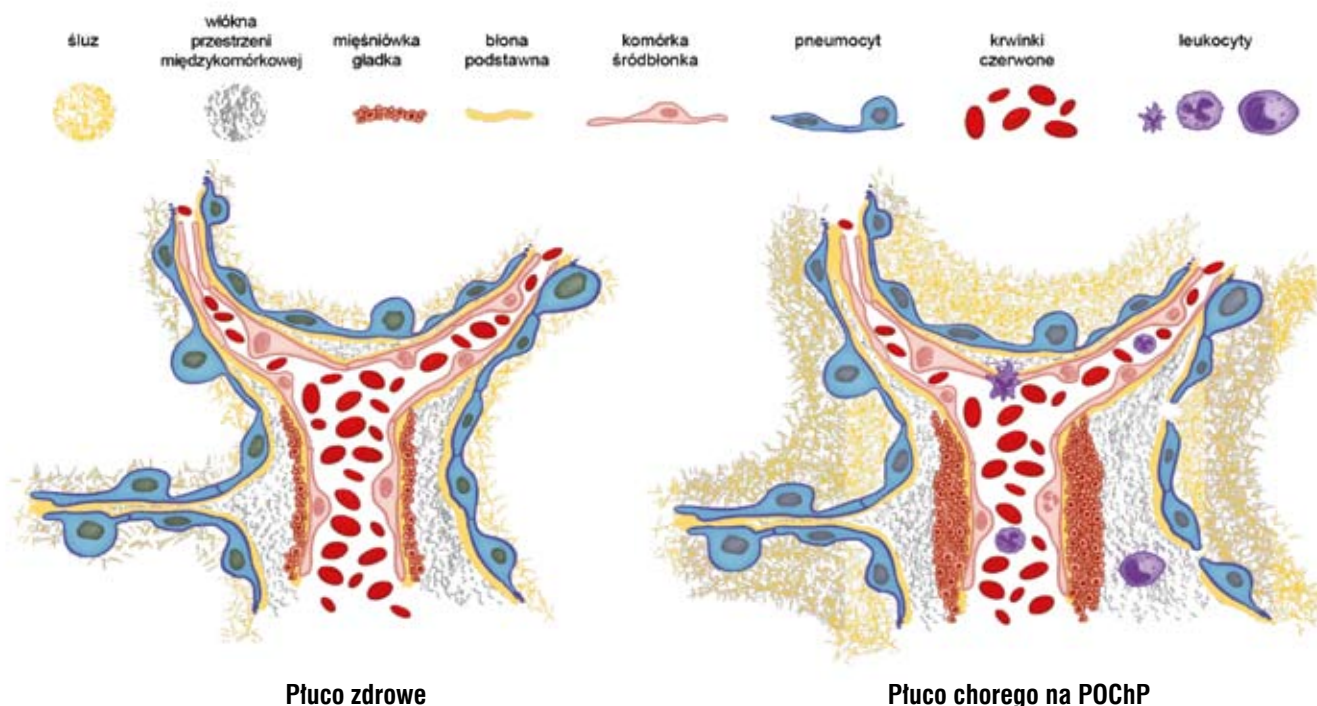
## Śródbłonek jako cel terapeutyczny

Z uwagi na wcześniej przytoczone fakty odnośnie do roli śródbłonka naczyniowego w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych zrozumiałe jest, że ważną dziedziną w medycynie stały się badania związane nie tylko z diagnostyką dysfunkcji śródbłonka, ale również badania farmakologiczne dotyczące poszukiwania leków o śródbłonkowym potencjale terapeutycznym. W badaniach tych istotną rolę odegrały wcześniejsze obserwacje kliniczne wskazujące, że skutki działania niektórych stosowanych leków w kardiologii przewyższały i/lub wyprzedzały efekty terapeutyczne, które można było wytłumaczyć w oparciu o mechanizmy farmakologiczne będące powodem ich pierwotnego zastosowania. Dzięki tego rodzaju badaniom, również z udziałem własnym, można było opisać nowe, dotychczas nieznanne mechanizmy molekularne śródbłonkowego potencjału terapeutycznego znanych leków, takich jak: statyny, beta-blokery trzeciej generacji (nebiwolol, karwedilol), blokery kanałów wapniowych, antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II, cykletanina (pochodna fuopirydyny)<sup>48–55</sup>.

## Choroby śródbłonka z zakresu kardiopneumonologii

### *Pierwotne przyczyny zespołów sercowo-płucnych*

W 2013 roku Paulus i Tschöpe opublikowali wyniki swoich badań, na podstawie których wykazali, że dysfunkcja śródbłonka jest pierwotną i bezpośrednią przyczyną rozwoju HF<sup>56</sup>. Do podobnych wniosków doszli badacze, którzy stwierdzili, że długotrwała ekspozycja na dym tytoniowy lub inne toksyczne substancje zanieczyszczające powietrze prowadzą do dysfunkcji śródbłonka w płucach i do rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)<sup>57</sup>. Wynikało z tych badań, że czynniki te – długotrwale niekorzystnie wpływając na funkcję śródbłonka – mogą prowadzić do rozwoju POChP (rycina 1) lub niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) (rycina 2), albo też do obu tych schorzeń jednocześnie. Badania kliniczne wykazują, że około ¼–⅓ pacjentów z HFpEF ma jednocześnie POChP<sup>58–59</sup>. Wspólny proces patofizjologiczny dla rozwoju POChP i HFpEF prowadzi do wystąpienia podobnych zmian tkankowych w płucach i sercu. W narządach chorych pacjentów następuje wiele charakterystycznych zmian, wśród których najbardziej typowe są: apoptoza komórek śródbłonka, uszkodzenie kapilar, zwiększona proliferacja komórek mięśni gładkich, powiększenie przestrzeni śródmiąższowej zawierającej włókna kolagenowe oraz nacieki komórek zapalnych.

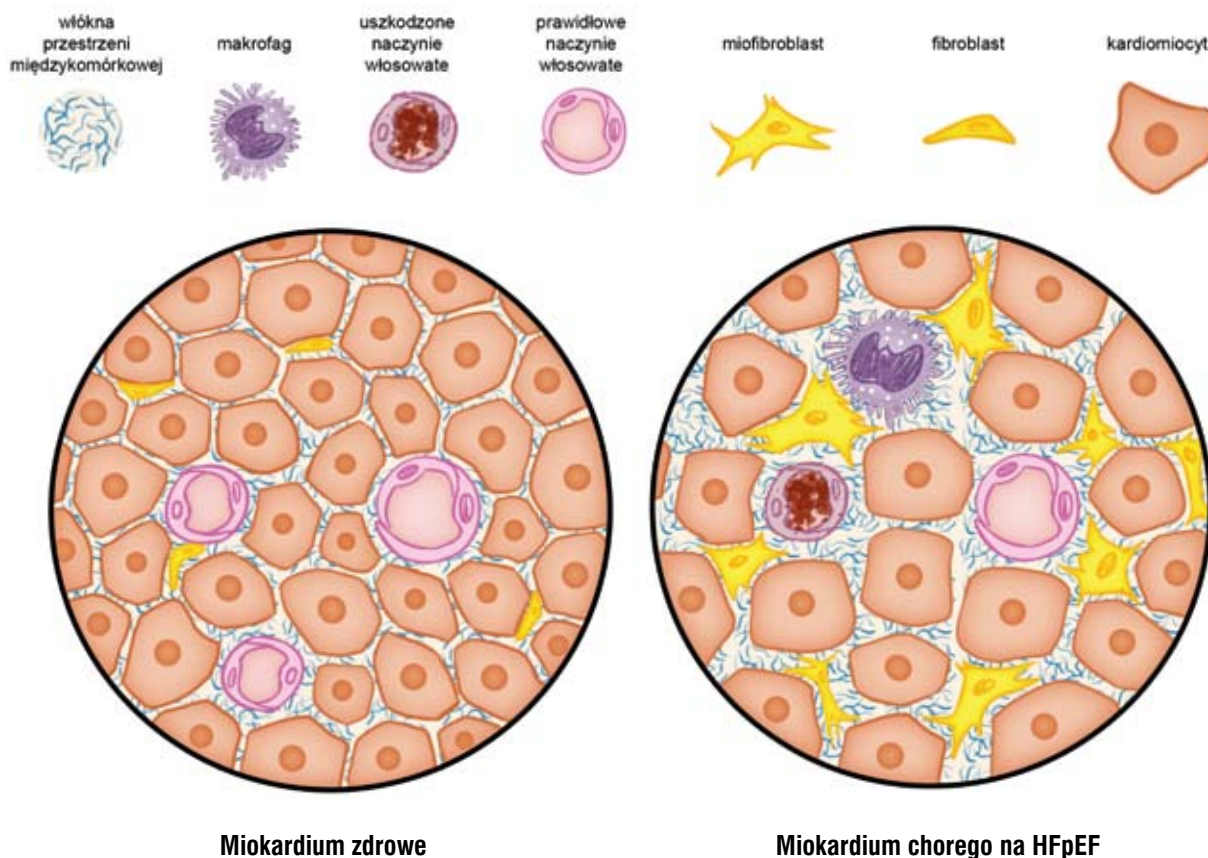


**Rycina 1.** Schematyczny obraz zmian tkankowych występujących w miąższu płuc chorego na POChP, którymi są: apoptoza komórek śródbłonna i pneumocytów z przerwanieniem ich ciągłości, defragmentacja błony podstawnej, nadmierne rozplenie mięśniówki gładkiej, powiększenie przestrzeni śródmiąższowej i jej naciek poprzez komórki stanu zapalnego, nadmiar śluzu w pęcherzykach płucnych.

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

Zmiany w drogach oddechowych i w miąższu płucnym wynikają z przewlekłego stanu zapalnego i obejmują zwiększenie obecności makrofagów i limfocytów T oraz nacieki komórkowe złożone z neutrofilów i limfocytów. Dochodzi również do metaplastji płaskonabłonkowej nabłonka dróg oddechowych, zaburzenia czynności rzęsek. Występuje również przerost mięśni gładkich i tkanki łącznej dróg oddechowych, gromadzi się wysięk oraz dochodzi do nadmiernej produkcji śluzu. Ponadto w miąższu płuc dochodzi do zniszczenia ścian pęcherzyków płucnych w wyniku apoptozy pneumocytów i komórek śródbłonna, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju rozedmy płuc. W układzie naczyniowym płuc panuje stan zapalny, który wyrażony jest m.in. zwiększoną liczbą makrofagów i limfocytów T. We wczesnych stadiach występuje dysfunkcja śródbłonna z pogrubieniem i fragmentacją błony podstawnej. Natomiast w późniejszych stadiach rozwoju POChP dochodzi do przerostu mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych, do nadmiernego odkładania się kolagenu, zniszczenia naczyń włosowatych co prowadzi do rozwoju nadciśnienia płucnego. Z uwagi na to, że kompleksy połączeń między komórkami śródbłonna mikronaczyń są osłabione, następuje między nimi przeciek naczyniowy z wydostawaniem się białek osocza krwi do przestrzeni pozanaczyniowej. Ten proces w połączeniu z nadmierną apoptozą pneumocytów oraz fragmentacją ich błony podstawnej promuje nadmierną produkcję lepkiego śluzu i jego odkładanie w świetle pęcherzyków płucnych, co z kolei przyczynia się do zmian w parametrach spirometrycznych: redukcji natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*) i redukcji natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>, *forced expiratory volume in one second*). Trudny do przewidzenia jest test Tiffeneau, który jest ilorazem FEV<sub>1</sub> i FVC. Jeśli dominuje w zaburzeniach spirometrycznych mechanizm zmniejszenia objętości płuc, wówczas jest prawidłowy lub zwiększony, natomiast jeśli dochodzi do szczególnie silnego zwężenia (obturacyj) oskrzeli – jest wówczas zmniejszony. Pomocne w tych sytuacjach jest wykonanie pletyzmografii, która pozwala na ocenę całkowitej ilości powietrza zawartej w płucach (TLC, *total lung capacity*), a więc też objętości zalegającej

po najgłębszym wydechu (RV, *residual volume*), której nie można zmierzyć za pomocą spirometrii. Należy zaznaczyć, że zmniejszenie zarówno FEV<sub>1</sub>, jak i FVC oznacza w istocie redukcję powierzchni wymiany oddechowej, co przekłada się w praktyce na występowanie duszności.



**Rycina 2.** Schematyczny obraz zmian tkankowych występujących w mięśniu sercowym chorego z HFpEF, którymi są: powiększenie kardiomiocytów i zmniejszenie ich ilości, redukcja ilości włóścierek w stosunku do objętości miokardium, powiększenie przestrzeni międzykomórkowej, naciek miokardium przez komórki stanu zapalnego, występowanie miofibroblastów.

HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową mięśnia lewej komory

Dysfunkcja śródbłonna w mięśniu sercowym może powodować rozwój HF o fenotypie HFpEF. Do najbardziej charakterystycznych zmian histopatologicznych, jakie występują w sercu z HFpEF, należy zaliczyć: powiększenie wielkości kardiomiocytów, zmniejszenie ich całkowitej ilości, redukcję gęstości włóścierek, poszerzenie przestrzeni międzykomórkowej pomiędzy kardiomiocytami, naciek miokardium przez komórki stanu zapalnego, aktywację fibroblastów do miofibroblastów. W tak zmienionym miokardium dochodzi nie tylko do utrudnionej dyfuzji tlenu do kardiomiocytów, ale również do ich nadmiernego usztywnienia. W praktyce klinicznej serce z HFpEF posiada dysfunkcję rozkurczową, która powoduje wzrost ciśnienia końcowo-rozkurczowego w lewej komorze, szczególnie podczas wysiłku. To podwyższone ciśnienie krwi przenosi się poprzez lewy przedsionek i żyły płucne na system włóścierek, powodując obrzęk śródmiąższowy płuc i tym samym duszność. Poprawa dysfunkcji śródbłonna i jednocześnie dysfunkcji rozkurczowej serca jest obecnie przedmiotem wielu badań eksperymentalnych i klinicznych<sup>60-63</sup>.

### Wtórne przyczyny zespołów sercowo-płucnych

Choroby śródbłonna mogą również w sposób wtórny doprowadzić do wytworzenia się zespołu sercowo-płucnego. Jedną z najczęstszych chorób, w której fundamentalne znaczenie ma dysfunkcja śródbłonna, jest miażdżyca. Najczęstsze czynniki prowadzące do rozwoju miażdżycy poprzez uszkodzenie śródbłonna to nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia i nikotynizm. W wyniku rozwoju blaszki miażdżycowej może dojść do wystąpienia zawału serca, którego następstwem może być rozwój pozawałowej niewydolności serca związanej z wysokim ciśnieniem końcowo-rozkurczowym w lewej komorze. Podobnie ciężkie wady zastawkowe, takie jak stenoza i niedomykalność aortalna lub stenoza i niedomykalność mitralna, mogą prowadzić do nieprawidłowego rozwijania się wysokich ciśnień rozkurczowych w lewej komorze i w lewym przedsionku. Te podwyższone ciśnienia przenoszą się dalej na ciśnienie we włosniczkach płucnych, prowadząc do przekrwienia biernego płuc, co w dłuższej perspektywie zmierza do rozwoju zespołu sercowo-płucnego z dusznością jako dominującym objawem.

### PIŚMIENNICTWO

1. Brutsaert DL. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. *Physiol Rev.* 2003;83:59–115.
2. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12:383–389.
3. Li H, Förstermann U. Prevention of atherosclerosis by interference with the vascular nitric oxide system. *Curr Pharm Des.* 2009;15:3133–3145.
4. Tousoulis D, Kampoli A-M, Tentolouris C, et al. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10:4–18.
5. Kalinowski L, Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, et al. *Cell Mol Biol Lett.* 2016;21:16.
6. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds. *Circ Res.* 2007;100:174–190.
7. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1983–1992.
8. Kalinowski L, Malinski T. Endothelial NADH/NADPH-dependent enzymatic sources of superoxide production: relationship to endothelial dysfunction. *Acta Biochem Pol.* 2004;51:459–469.
9. Kalinowski L, Dobrucki IT, Malinski T. Race-specific differences in endothelial function: predisposition of African Americans to vascular diseases. *Circulation.* 2004;109:2511–2517.
10. Dobrucki LW, Marsh BJ, Kalinowski L. Elucidating structure-function relationships from molecule-to-cell-to-tissue: from research modalities to clinical realities. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60:83–93.
11. Kwak BR, Bäck M, Bochaton-Piallat M-L, et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J.* 2014;35:3013–3020, 3020a–3020d.
12. Helderma F, Segers D, de Crom R, et al. Effect of shear stress on vascular inflammation and plaque development. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18:527–533.
13. Papafaklis MI, Takahashi S, Antoniadis AP, et al. Effect of the local hemodynamic environment on the de novo development and progression of eccentric coronary atherosclerosis in humans: Insights from PREDICTION. *Atherosclerosis.* 2015;240:205–211.
14. Tesouro M, Mauriello A, Rovella V, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med.* 2017;281:471–482.
15. Stone PH, Maehara A, Coskun AU, et al. Role of Low Endothelial Shear Stress and Plaque Characteristics in the Prediction of Nonculprit Major Adverse Cardiac Events: The PROSPECT Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:462–471.
16. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2625–2641.
17. Rubinshtein R, Yang EH, Rihal CS, et al. Coronary microcirculatory vasodilator function in relation to risk factors among patients without obstructive coronary disease and low to intermediate Framingham score. *Eur Heart J.* 2010;31:936–942.
18. Tomai F, Ribichini F, Ghini AS, et al. Elevated C-reactive protein levels and coronary microvascular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005;26:2099–2105.
19. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:660–667.

20. Singh TP, Morris DR, Smith S, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between C-Reactive Protein and Major Cardiovascular Events in Patients with Peripheral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;54:220–233.
21. Twine CP. The Relationship Between CRP and MACE: Controversial and Confounded. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;54:234.
22. Goligorsky MS. Microvascular rarefaction: the decline and fall of blood vessels. *Organogenesis.* 2010;6:1–10.
23. O’Riordan E, Mendeleev N, Patschan S, et al. Chronic NOS inhibition actuates endothelial-mesenchymal transformation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292:H285–294.
24. Vita JA. Endothelial function. *Circulation.* 2011;124:e906–912.
25. Huang AL, Vita JA. Effects of systemic inflammation on endothelium-dependent vasodilation. *Trends Cardiovasc Med.* 2006;16:15–20.
26. Zannad F, Radauceanu A. Effect of MR blockade on collagen formation and cardiovascular disease with a specific emphasis on heart failure. *Heart Fail Rev.* 2005;10:71–78.
27. González A, Ravassa S, Beaumont J, et al. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1833–1843.
28. Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011;4:44–52.
29. Lindemann H, Petrovic I, Hill S, et al. Biopsy-confirmed endothelial cell activation in patients with coronary microvascular dysfunction. *Coron Artery Dis.* 2018;29:216–222.
30. Suzuki H, Takeyama Y, Koba S, et al. Small vessel pathology and coronary hemodynamics in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol.* 1994;43:139–150.
31. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131:550–559.
32. Tsagalou EP, Anastasiou-Nana M, Agapitos E, et al. Depressed coronary flow reserve is associated with decreased myocardial capillary density in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1391–1398.
33. Escaned J, Flores A, García-Pavía P, et al. Assessment of microcirculatory remodeling with intracoronary flow velocity and pressure measurements: validation with endomyocardial sampling in cardiac allografts. *Circulation.* 2009;120:1561–1568.
34. Hong H, Aksenov S, Guan X, et al. Remodeling of Small Intramyocardial Coronary Arteries Distal to a Severe Epicardial Coronary Artery Stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:2059–2065.
35. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168–175.
36. Aird WC. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med.* 2004;32:S271–279.
37. Molfino NA, Jeffery PK. Chronic obstructive pulmonary disease: histopathology, inflammation and potential therapies. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20:462–472.
38. Tain Y-L, Hsu C-N. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel).* 2017;6:9:92.
39. Walczak M, Suraj J, Kus K, et al. Towards a comprehensive endothelial biomarkers profiling and endothelium-guided pharmacotherapy. *Pharmacol Rep.* 2015;67:771–777.
40. Goncharov NV, Nadeev AD, Jenkins RO, Avdonin PV. Markers and Biomarkers of Endothelium: When Something Is Rotten in the State. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:9759735.
41. Domagala TB, Szeffler A, Dobrucki LW, et al. Nitric oxide production and endothelium-dependent vasorelaxation ameliorated by N1-methylnicotinamide in human blood vessels. *Hypertension.* 2012;59:825–832.
42. Piotrowski L, Urbaniak M, Jedrzejczak B, et al. Note: Flow mediated skin fluorescence—A novel technique for evaluation of cutaneous microcirculation. *Rev Sci Instrum.* 2016;87:036111.
43. Hellmann M, Tarnawska M, Dudziak M, et al. Reproducibility of flow mediated skin fluorescence to assess microvascular function. *Microvasc Res.* 2017;113:60–64.
44. Bruyndonckx L, Radtke T, Eser P, et al. Methodological considerations and practical recommendations for the application of peripheral arterial tonometry in children and adolescents. *Int J Cardiol.* 2013;168:3183–3190.
45. Kalinowski L, Dobrucki LW, Meoli DF, et al. Targeted imaging of hypoxia-induced integrin activation in myocardium early after infarction. *J Appl Physiol.* 2008;104:1504–1512.
46. Hedhli J, Czerwinski A, Schuelke M, et al. Synthesis, Chemical Characterization and Multiscale Biological Evaluation of a Dimeric-cRGD Peptide for Targeted Imaging of  $\alpha V \beta 3$  Integrin Activity. *Sci Rep.* 2017;7:3185.
47. Konopka CJ, Wozniak M, Hedhli J, et al. Multimodal imaging of the receptor for advanced glycation end-products with molecularly targeted nanoparticles. *Theranostics.* 2018;8:5012–5024.
48. Dobrucki LW, Kalinowski L, Dobrucki IT, Malinski T. Statin-stimulated nitric oxide release from endothelium. *Med Sci Monit.* 2001;7:622–627.

49. Kalinowski L, Dobrucki LW, Brovkovych V, Malinski T. Increased nitric oxide bioavailability in endothelial cells contributes to the pleiotropic effect of cerivastatin. *Circulation*. 2002;105:933–938.
50. Kalinowski L, Dobrucki IT, Malinski T. Cerivastatin potentiates nitric oxide release and enos expression through inhibition of isoprenoids synthesis. *J Physiol Pharmacol*. 2002;53:585–595.
51. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation*. 2003;107:2747–2752.
52. Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF, et al. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation*. 2005;112:3795–3801.
53. Brovkovych V, Kalinowski L, Muller-Peddinghaus R, Malinski T. Synergistic Antihypertensive Effects of Nifedipine on Endothelium: Concurrent Release of NO and Scavenging of Superoxide. *Hypertension*. 2001;37:34–39.
54. Kalinowski L, Matys T, Chabielska E, et al. Angiotensin II AT1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release. *Hypertension*. 2002;40:521–527.
55. Kalinowski L, Dobrucki IT, Malinski T. Cicletanine stimulates nitric oxide release and scavenges superoxide in endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;37:713–724.
56. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:263–271.
57. Polverino F, Celli BR, Owen CA. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ*. 2018;8:2045894018758528.
58. Huang W-M, Feng J-Y, Cheng H-M, et al. The role of pulmonary function in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Looking beyond chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2020;15:e0235152.
59. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2281–2293.
60. Methawasin M, Strom J, Borkowski T, et al. Phosphodiesterase 9a Inhibition in Mouse Models of Diastolic Dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006609.
61. Koliijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G $\alpha$  oxidation. *Cardiovasc Res*. 2021;117:495–507.
62. Lee M-S, Duan L, Clare R, et al. Comparison of Effects of Statin Use on Mortality in Patients with Heart Failure and Preserved Versus Reduced Left Ventricular Ejection-Fraction. *Am J Cardiol*. 2018;122:405–412.
63. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016;134:73–90.



# Zaburzenia mikrokrążenia w wybranych chorobach układów sercowo-naczyniowego i oddechowego

Edyta Dąbrowska, Marcin Hellmann

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Dysfunkcja mikrokrążenia jest jednym z najwcześniejszych etapów w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych, często wyprzedzającym wystąpienie zmian patologicznych w dużych naczyniach oraz objawów klinicznych
- Parametry czynnościowe i strukturalne oceniające stan mikrokrążenia mogą stać się ważnym markerem diagnostycznym i prognostycznym w chorobach układu sercowo-naczyniowego oraz oddechowego, służyć monitorowaniu farmakoterapii oraz określeniu jej wpływu na mikrokrążenie oraz funkcję śródbłonna
- Rozwój nowych nieinwazyjnych technik oceny mikrokrążenia może przyczynić się do szerszego stosowania tych badań w codziennej praktyce klinicznej

## Wprowadzenie

Sieć naczyń mikrokrążenia stanowi najmniejszy i niewidoczny gołym okiem element układu krążenia, pomimo to odgrywa kluczową rolę w procesach metabolicznych, które umożliwiają prawidłowe funkcjonowanie wszystkich tkanek i narządów. Naczynia mikrokrążenia zaopatrują tkanki i narządy w tlen oraz substancje odżywcze, usuwają końcowe produkty przemiany materii, odpowiadają za proces termoregulacji oraz regulują opór obwodowy<sup>1</sup>.

Zaburzenia w zakresie funkcji i struktury naczyń mikrokrążenia opisywane są prawie we wszystkich patologich układu sercowo-naczyniowego ze szczególnym uwzględnieniem choroby wieńcowej i niewydolności serca (HF, *heart failure*), jak również w wielu schorzeniach układu oddechowego, w tym między innymi w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP). Co istotne, istnieją przekonujące dowody, że dysfunkcja mikrokrążenia jest jednym z najwcześniejszych etapów w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych, często wyprzedzając zmiany patologiczne w dużych naczyniach oraz wystąpienie objawów klinicznych. Możliwość precyzyjnej oceny mikrokrążenia jest zatem istotna w przewidywaniu ryzyka wystąpienia oraz progresji choroby. Jednak



ze względu na mikroskopijne wymiary, niejednorodną morfologię oraz zróżnicowany przepływ krwi jest to obszar, którego badania są skomplikowane, wymagają dużego doświadczenia i specjalistycznego sprzętu<sup>2</sup>.

## Budowa i funkcja mikrokrążenia

Mikrokrążenie jest częścią układu krążenia zlokalizowaną pomiędzy układem tętniczym a żylnym. Obejmuje naczynia o średnicy mniejszej niż 150  $\mu\text{m}$ : tętniczki, metaarteriole, naczynia włosowate, żyłki, naczynia limfatyczne i zespolenia tętniczo-żylnie. W ciele człowieka w skład mikrokrążenia wchodzi 10 miliardów kapilar o łącznej powierzchni około 500–700 metrów kwadratowych<sup>3</sup>. Szacuje się, iż w całości naczynia mikrokrążenia stanowią 99% wszystkich naczyń w organizmie<sup>4</sup>. Jak wspomniano wyżej, do głównych funkcji mikrokrążenia należą: wymiana substancji odżywczych oraz metabolitów między krwią a tkankami, ochrona przed znacznymi wahaniami ciśnienia mogącymi prowadzić do zaburzeń dyfuzji oraz uszkodzeń narządowych. Należy podkreślić, że na poziomie mikrokrążenia odbywa się proces regulacji oporu obwodowego.

Gęstość sieci mikrokrążenia różni się w poszczególnych tkankach i narządach w zależności od ich stanu czynnościowego i potrzeb metabolicznych<sup>5</sup>. Wielkość przepływu regulowana jest za pomocą mechanizmów miogennych, śródbłonkowych, neurogennych, metabolicznych i czynników fizycznych<sup>6</sup>. Mechanizm miogenny oparty jest wg angielskiego fizjologa Williama Baylissa na hipotezie zakładającej, iż rozciąganie arterioli spowodowane wzrostem ciśnienia wewnątrz-naczyniowego (co skutkuje wzrostem gradientu ciśnienia transmuralnego) wywołuje ich skurcz zwieraczy i zmniejszenie przepływu krwi, z kolei redukcja sił rozciągających powoduje rozkurcz naczyń oraz otwieranie zwieraczy prekapilarnych z następowym przekrwieniem<sup>6</sup>. Kluczową rolę w lokalnej autoregulacji przepływu odgrywa śródbłonek, który wytwarza substancje o działaniu wazodylatacyjnym, takie jak: tlenek azotu (NO, *nitric oxide*), śródbłonkowy czynnik hiperpolarizujący (EDHF, *endothelium derived hyperpolarizing factor*) czy prostacyklina. Do najsilniejszych mediatorów wazokonstrykcyjnych wytwarzanych przez śródbłonek należy endotelina. Warunkiem prawidłowego funkcjonowania każdego narządu jest zapewnienie odpowiedniego poziomu przemian metabolicznych. Głównymi czynnikami metabolicznymi regulującymi przepływ są prężność  $\text{CO}_2$ , wartość pH oraz prężność  $\text{O}_2$ . W zależności od lokalizacji metabolity te mają różny potencjał sprawczy. W krążeniu mózgowym hipokapnia prowadzi do zwężenia światła naczyń, a w konsekwencji do zmniejszenia przepływu krwi, hiperkapnia natomiast prowadzi do rozszerzenia światła naczyń i zwiększenia przepływu. Udział regulacji neurogennej w wielkości przepływu istotnie różni się w zależności od zaopatrywanej tkanki. W układzie pokarmowym czy skórze kontrola neurogenna odgrywa istotniejszą rolę niż w sercu czy mózgu, gdzie dominują mechanizmy miogenne, śródbłonkowe czy metaboliczne. Wśród czynników fizycznych np. temperatura ma wpływ m.in. na szybkość przemian metabolicznych, natomiast lepkość krwi determinuje wielkość oporu naczyniowego<sup>7</sup>.

## Metody oceny mikrokrążenia

Dysfunkcja śródbłonna mikrokrążenia jest jednym z najwcześniejszych etapów w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych. Proces ten prowadzi do osłabienia potencjału wazodylatacyjnego zależnego od śródbłonna przy jednoczesnym wzmożeniu wazokonstrykcji. Na poziomie mikrokrążenia zachodzi intensywne wymiana gazowa i metaboliczna, a optymalna reaktywność naczyń mikrokrążenia w odpowiedzi na niedokrwienie jest kluczowa, by ograniczyć stopień uszkodzenia tkanek. W związku z powyższym od lat trwają intensywne badania nad opracowaniem metod,

które umożliwiłyby precyzyjną ocenę struktury i funkcji mikrokrążenia. Jednak bezpośrednia ocena mikrokrążenia w narządach wewnętrznych takich jak serce i płuca stanowi istotne wyzwanie techniczne. W związku z powyższym w ostatnich latach obserwujemy dynamiczny rozwój nieinwazyjnych metod przyżyciowej oceny mikrokrążenia w łożyskach takich jak skóra czy siatkówka, które w pewnych sytuacjach klinicznych mogą stać się surogatem oceny stanu mikrokrążenia w innych narządach<sup>8</sup>.

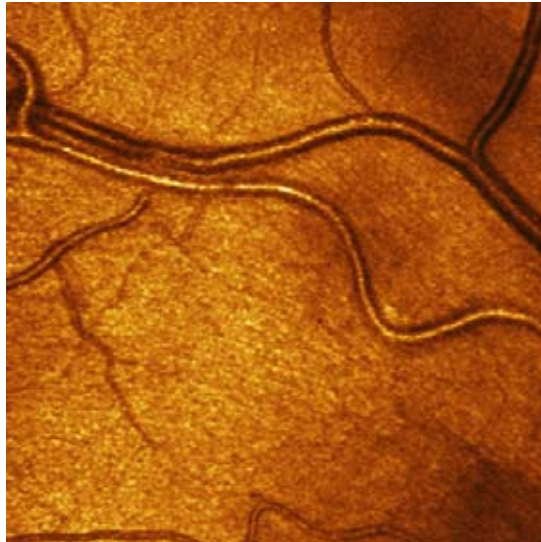
Zaburzenia funkcji mikrokrążenia wieńcowego odgrywają istotną rolę w patofizjologii wielu schorzeń układu krążenia, w tym choroby wieńcowej ze szczególnym uwzględnieniem dławicy mikronaczyniowej. Mikrokrążenie wieńcowe można oceniać w sposób pośredni i nieinwazyjny, wykorzystując metodę rezonansu magnetycznego (indeks perfuzji mięśnia sercowego) oraz przekłatkową echokardiografię z dożylnym podaniem środka kontrastującego. Czynnościową ocenę mikrokrążenia wieńcowego umożliwiają również współczesne metody kardiologii inwazyjnej, które pozwalają m.in. na oszacowanie rezerwy wieńcowej (CFR, *coronary flow reserve*) czy wskaźnika oporu mikrokrążenia (IMR, *index of microcirculatory resistance*). Rezerwę wieńcową definiujemy jako wskaźnik przepływu krwi w trakcie hiperemii do przepływu w spoczynku. Z kolei pomiar IMR opiera się na zasadzie termodylucji. Zarówno podczas badania CFR, jak i IMR używa się zazwyczaj dożylnych leków rozszerzających naczynia. Uznano, że  $IMR \geq 25$  jednostek lub  $CFR < 2,0$  wskazują na zaburzenia funkcji mikrokrążenia wieńcowego<sup>9</sup>.

Podobnie dysfunkcja mikrokrążenia płucnego odgrywa istotną rolę w przebiegu wielu chorób układu oddechowego, w tym szczególną rolę w patofizjologii tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH, *pulmonary arterial hypertension*). PAH obejmuje rozmaite postacie choroby o podobnym obrazie klinicznym i praktycznie identycznych zmianach patomorfologicznych w mikrokrążeniu płucnym. Diagnostykę zaburzeń mikrokrążenia płucnego umożliwia inwazyjna procedura cewnikowania prawego serca, która jest niezbędna do potwierdzenia rozpoznania PAH i przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*), a także do oceny ciężkości zmian hemodynamicznych oraz wazoreaktywności krążenia płucnego. Z kolei scyntygrafia perfuzyjna pozwala ocenić mikrokrążenie w sposób nieinwazyjny<sup>10</sup>.

Należy zwrócić uwagę, iż wspomniane metody oceny mikrokrążenia wieńcowego i płucnego mimo istotnej wartości diagnostycznej posiadają liczne ograniczenia, często mają charakter inwazyjny oraz wymagają hospitalizacji. Biorąc pod uwagę łatwy dostęp i nieinwazyjny charakter pomiarów, zarówno mikrokrążenie siatkówkowe, jak i mikrokrążenie skórne jest szeroko stosowane do oceny globalnej funkcji mikrokrążenia, szczególnie u pacjentów z chorobami układu krążenia. Udowodniono związek pomiędzy dysfunkcją mikrokrążenia skórniego i siatkówkowego a innymi łożyskami naczyniowymi. Wykazano również, że reaktywność mikrokrążenia skórniego jest zaburzona w wielu jednostkach chorobowych układu krążenia oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego<sup>11</sup>.

Na podstawie licznych badań wykazano, iż zaburzenia mikrokrążenia w tych łożyskach naczyniowych korelują z klasycznymi czynnikami ryzyka oraz stopniem zaawansowania choroby, jakkolwiek wyniki badań wykazują pewną różnorodność ze względu na stosowane metody i brak standaryzacji w wyrażaniu wyników. W związku z powyższym odpowiedź na pytanie, czy nieinwazyjna ocena mikrokrążenia obwodowego może stać się surogatem do oceny i monitorowania ogólnego stanu mikrokrążenia pozostaje otwarte. Transparentność elementów optycznych gałki ocznej umożliwia nieinwazyjną ocenę krążenia siatkówkowego *in vivo*. Na przestrzeni ostatnich dekad nastąpił istotny rozwój narzędzi diagnostycznych. Często stosowana skaningowa laserowa flowmetria dopplerowska (SLDF, *scanning laser Doppler flowmetry*) umożliwia ocenę zarówno siatkówkowego przepływu kapilarnego, jak i dokładnej morfologii naczyń mikrokrążenia siatkówki oka w oparciu o analizę efektu Dopplera (dokładna ocena wymiaru zewnętrznej średnicy naczynia, wymiaru światła i grubości ściany naczynia) (rycina 1). Optyczna koherentna tomografia (OCT,

*optical coherence tomography*) umożliwia dokładne obrazowanie zmian strukturalnych w obrębie siatkówki oka oraz układu naczyniowego, a także pozwala na badanie przepływu w tętniczkach i żyłkach (rycina 2). Ostatnio rozwijająca się i wykorzystywana do badań siatkówki optyka adaptacyjna pozwala na jeszcze najdokładniejszą ocenę budowy mikronaczyń siatkówki dzięki wykorzystaniu lusterek pływających do eliminowania aberracji fali świetłej wynikających z nieregularności elementów anatomicznych oka.



**Rycina 1.** Obraz mikrokrążenia siatkówki oka uzyskany za pomocą SLDF [archiwum własne].

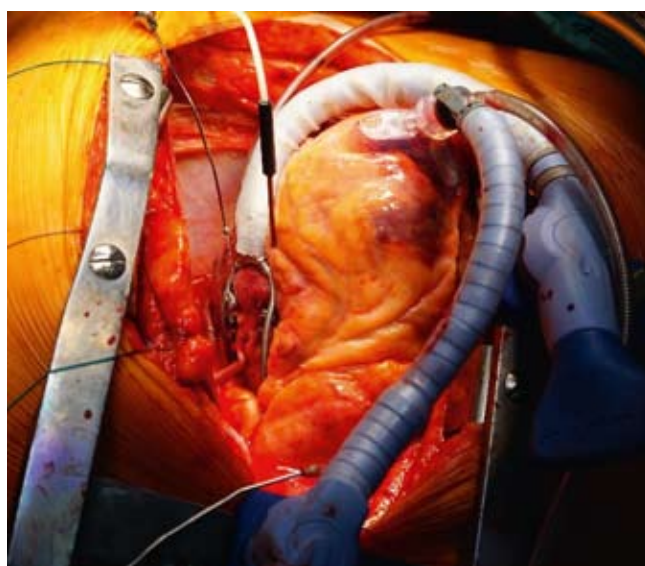


**Rycina 2.** Obraz tętniczki siatkówki oka uzyskany za pomocą kamery siatkówkowej z optyką adaptacyjną<sup>12</sup>.

Mikrokrążenie skórne, dzięki dogodnemu dostępowi miejsca badania, jak i nieinwazyjnemu charakterowi pomiarów, jest bardzo często wykorzystywane jako reprezentatywne łożysko naczyniowe do oceny funkcji mikronaczyń. Liczne badania wykazały dysfunkcję mikrokrążenia skórniego u pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, sugerując, że uogólniona dysfunkcja mikrokrążenia może leżeć u podłoża tych chorób. Duża część przyżyciowych metod oceniających mikrokrążenie skórne opiera się na analizie perfuzji. Badanie mikrokrążenia w spoczynku rzadko dostarcza istotnych informacji na temat funkcji śródbłonna oraz potencjału wazodylatacyjnego naczyń. Wartość poznawcza badań nad mechanizmami regulacyjnymi mikrokrążenia istotnie wzrasta po zastosowaniu prowokacji mechanicznej bądź farmakologicznej<sup>13</sup>. Wśród stosowanych bodźców

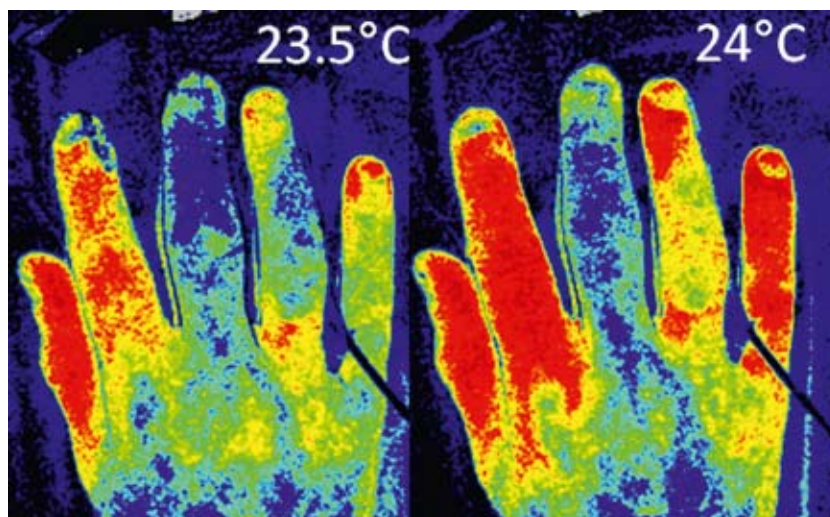
oceniających reaktywność mikrokrążenia najczęściej stosuje się test okluzji (PORH, *post-occlusive reactive hyperemia*).

Jedną z pierwszych metod umożliwiających przyżyciową ocenę mikrokrążenia jest laserowa przepływometria dopplerowska (LDF, *laser Doppler flowmetry*). Pierwsze informacje o zastosowaniu techniki laserowo-dopplerowskiej w badaniach mikrokrążenia podane zostały w roku 1975 w pracy opublikowanej w „Nature” przez Sterna<sup>14</sup>. Pomiar odbywa się dzięki umieszczonej w obszarze badania sondzie, która emituje światło lasera i rejestruje ukrwienie. Metoda stosowana jest głównie do oceny mikrokrążenia skórniego, ale dzięki zastosowaniu specjalnych sond igłowych możliwe jest również inwazyjne badanie mikrokrążenia w innych narządach, m.in. w sercu<sup>15</sup>. Ogromną zaletą metody LDF jest fakt, iż pomiar dokonywany jest w czasie rzeczywistym, co w połączeniu z testami prowokacyjnymi pozwala na ocenę reaktywności mikronaczyń. Ograniczeniem techniki jest punktowa rejestracja ukrwienia, która w związku z dużą zmiennością przepływów w mikrokrążeniu wpływa na relatywnie słabą powtarzalność pomiarów (rycina 3).



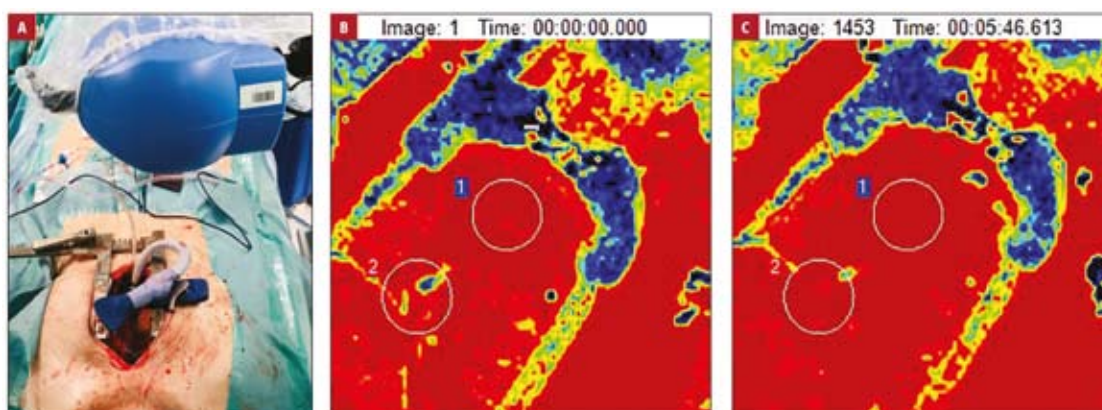
**Rycina 3.** Rejestracja perfuzji mikrokrążenia metodą LDF podczas zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych na bijącym sercu [archiwum własne].

Rozwiązaniem technicznym zmniejszającym wpływ tego ograniczenia na powtarzalność pomiarów jest obrazowanie ukrwienia w większym obszarze dzięki zastosowaniu techniki analizy kontrastu obrazu spekli laserowych (LSCI, *laser speckle contrast imaging*). LSCI cechuje się doskonałą powtarzalnością pomiarów, jak również bardzo dobrą rozdzielczością czasową i przestrzenną (rycina 4). LSCI jest metodą badawczą, która umożliwia nieinwazyjne, bezkontaktowe monitorowanie w czasie rzeczywistym zmian perfuzji mikrokrążenia. Metoda ta w połączeniu z testami prowokacyjnymi pozwala na ocenę funkcji śródbłonna i reaktywności mikrokrążenia skórniego<sup>16</sup>. Najczęściej stosowanym bodźcem jest PORH, który pozwala na ocenę potencjału wazodylatacyjnego mikrokrążenia m.in. zależnego od śródbłonna.



**Rycina 4.** Zmiany perfuzji mikrokrążenia zarejestrowane przy użyciu metody LSCI [archiwum własne].

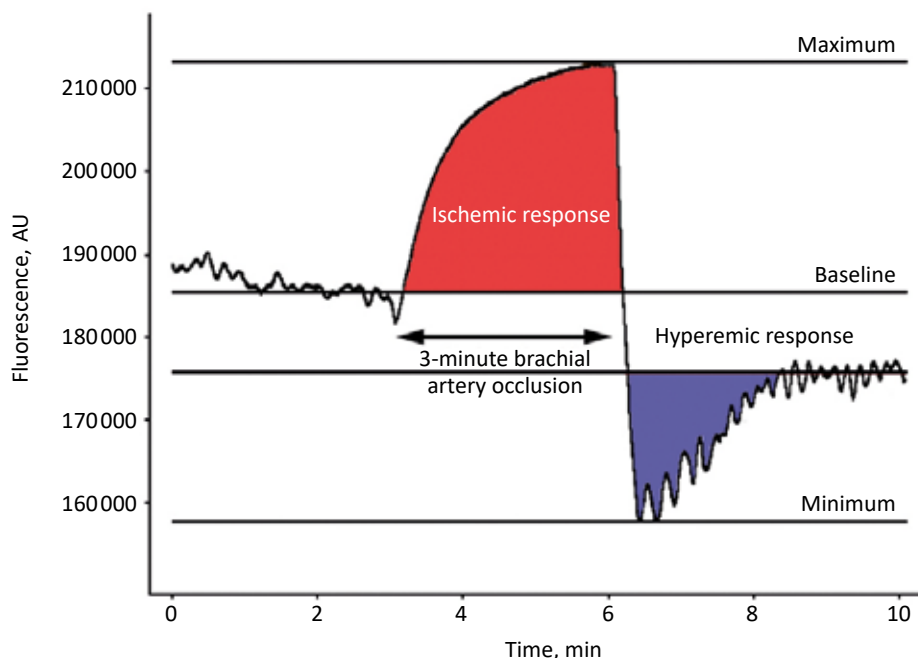
Ponadto LSCI umożliwia szybkie pomiary perfuzji w dużym obszarze tkanki i ze względu na bezkontaktowy charakter badania metodę można aplikować do oceny mikrokrążenia w innych obszarach, m.in. w sercu (rycina 5)<sup>17</sup>.



**Rycina 5.** Obrazowanie mikrokrążenia serca przy użyciu metody LSCI w trakcie zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych na bijącym sercu (zaadaptowano na podstawie<sup>17</sup>).

Wśród nieinwazyjnych metod oceny mikrokrążenia obwodowego należy wymienić również pomiar zależnej od przepływu fluorescencji skórnej (FMSE, *flow mediated skin fluorescence*). Istotą techniki FMSE jest monitorowanie fluorescencji dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADH, *dihydronicotinamide adenine dinucleotide*), którego zawartość zmienia się wtórnie do okluzji tętnicy ramiennej. Zarówno NAD<sup>+</sup>, jak i jego zredukowana forma NADH pełnią ważną funkcję utleniania i redukcji w procesie oddychania komórkowego. Metoda FMSE umożliwia ocenę reaktywności mikrokrążenia, a tym samym potencjału wazodylatacyjnego zależnego m.in. od śródbłonna, jak również pozwala na obserwację procesów metabolicznych zachodzących w badanej tkance w czasie kontrolowanego niedokrwienia<sup>18</sup>. Na podstawie badań wykazano, iż metoda FMSE cechuje się bardzo dobrą powtarzalnością pomiarów, jak również ma istotny potencjał w różnicowaniu osób zdrowych od pacjentów z chorobą wieńcową i HF, a wartości badanych parametrów odpowiadają stopniowi zaawansowania choroby. Co więcej, parametry oceniane techniką FMSE wykazują istotną korelację z uznanymi biochemicznymi markerami funkcji śródbłonna. Metoda FMSE pozwala na analizę wielu parametrów krzywej fluorescencji NADH, jednak najistotniejsze

wydają się odpowiedź niedokrwienna ( $IR_{max}$ , *ischaemic response*) i odpowiedź przekrwienna ( $HR_{max}$ , *hyperemic response*). Wydaje się, iż odpowiedź niedokrwienna odzwierciedla wrażliwość tkanki na hipoksję. Natomiast odpowiedź przekrwienna to rejestrowany w okresie pookluzyjnym względny spadek fluorescencji NADH, który pozwala na ocenę potencjału wazodylatacyjnego mikrokrążenia zależnego od regulacji neurogennej oraz funkcji śródbłonka (rycina 6)<sup>19</sup>.



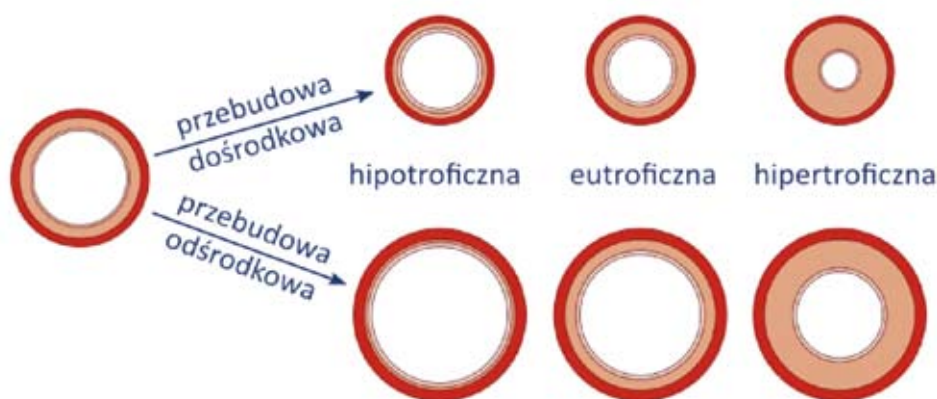
**Rycina 6.** Wczesna dysfunkcja śródbłonka mikrokrążenia obwodowego stwierdzona u młodego pacjenta z hipercholesterolemią rodzinną przy użyciu nieinwazyjnej metody FMSF (zaadaptowano na podstawie<sup>20</sup>).

## Mikrokrążenie w chorobach sercowo-naczyniowych

Wskutek długotrwałych procesów adaptacyjnych w przebiegu chorób sercowo-naczyniowych oraz zaburzeń metabolicznych, dochodzi do trwałej przebudowy naczyń mikrokrążenia. Mulvany i wsp. w 1996 roku po raz pierwszy opisali typy przebudowy naczyń tętniczych (rycina 7)<sup>21</sup>. Wyróżniono przebudowę:

- hipertroficzną (zwiększenie ilości składników budulcowych ściany naczynia),
- eutroficzną (zachowanie tej samej objętości, ale reorganizacja ściany naczynia),
- hipotroficzną (zmniejszenie ilości składników budulcowych ściany naczynia).

Ponadto wyróżnia się remodeling dośrodkowy, polegający na zmniejszeniu światła naczynia, lub odśrodkowy, w którym dochodzi do zwiększenia światła naczynia<sup>21</sup>.

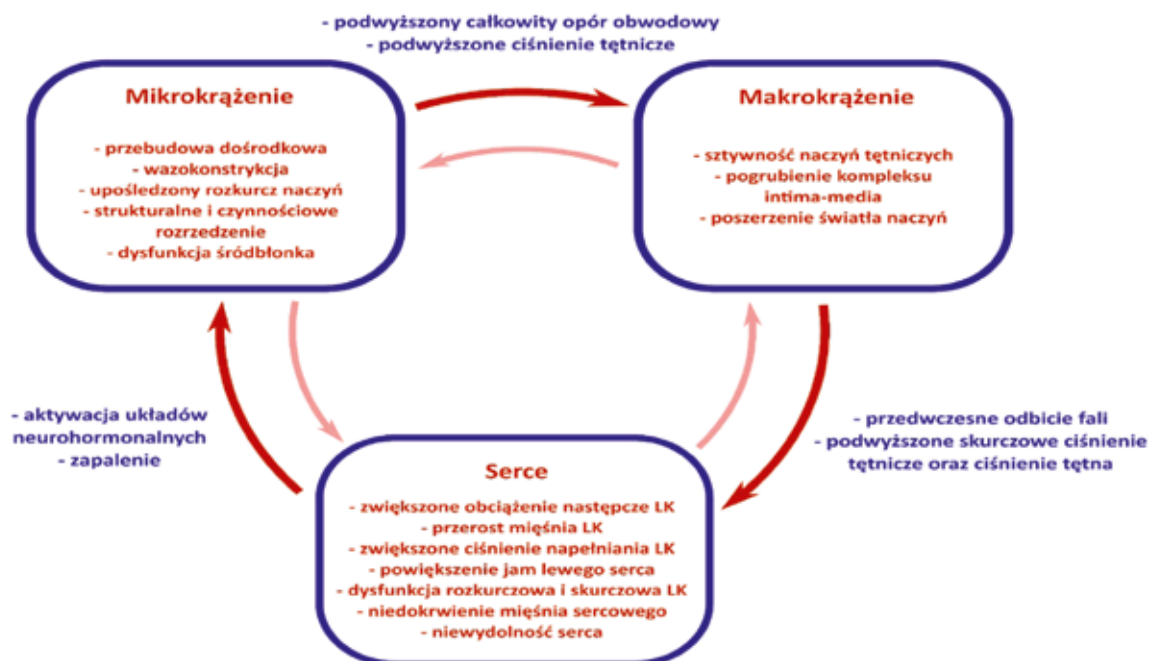


**Rycina 7.** Typy przebudowy naczyń tętniczych według<sup>21</sup>.

Opierając się na równaniu francuskiego fizyka i fizjologa Jean Louis Marie Poisseuille'a opisującym, iż opór naczyniowy jest wprost proporcjonalny do lepkości cieczy i długości naczynia, a odwrotnie proporcjonalny do czwartej potęgi promienia naczynia, możemy wnioskować, że nawet nieznaczne zmniejszenie średnicy światła mikronaczyń prowadzi do istotnego wzrostu oporu naczyniowego. Mikrokrążenie jest zatem głównym regulatorem ciśnienia tętniczego<sup>22</sup>.

Układ krążenia składa się z trzech połączonych komponentów: mikrokrążenia, makrokrążenia i serca. Te trzy ściśle powiązane ze sobą obszary, wpływając na siebie nawzajem, regulują hemodynamikę układu krążenia<sup>22</sup>. Wzrost ciśnienia wewnątrznaczyniowego prowadzi do dośrodkowego, początkowo eutroficznego, a następnie hipertroficznego remodelingu mikrokrążenia, co ma kluczowe znaczenie w regulacji całkowitego oporu obwodowego i ciśnienia tętniczego<sup>21–23</sup>. W kolejnym etapie dochodzi do przebudowy i zwiększonej sztywności dużych naczyń tętniczych, czego skutkiem jest zjawisko przedwczesnego odbicia fali tętna, która nakładając się na falę pierwotną, prowadzi do podwyższenia ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna<sup>24</sup>. Podwyższone ciśnienie skurczowe prowadzi do zwiększenia obciążenia następczego lewej komory, a w konsekwencji do przerostu mięśnia lewej komory i jego zwiększonego zapotrzebowania na tlen<sup>25</sup>. Podwyższone ciśnienie tętna oraz obniżone ciśnienie rozkurczowe wiąże się z obniżeniem perfuzji wieńcowej podczas rozkurczu i prowadzi do niedotlenienia mięśnia sercowego.

Przerost mięśnia sercowego oraz jego włóknienie przyczyniają się do podwyższenia ciśnienia napełniania lewej komory. Efektem tego jest powiększenie lewych jam serca, dysfunkcja rozkurczowa, a następnie skurczowa lewej komory. Wtórnie do upośledzenia funkcji serca dochodzi do nadmiernej aktywacji układów neurohormonalnych, tj. układu współczulnego i układu renina-angiotensyna-aldosteron, które to z jednej strony utrzymują homeostazę krążeniową, z drugiej zaś stymulują procesy zapalne w naczyniach, prowadząc do dysfunkcji śródbłonna i dalszej przebudowy mikro- i makronaczyń<sup>26–27</sup>. Tym samym rozpoczyna się kolejna pętla patomechanizmów prowadzących do dalszego narastania zmian strukturalnych i czynnościowych w układzie mikro- i makrokrążenia. Należy podkreślić, że poszczególne komponenty układu krążenia wpływają na siebie w sposób bezpośredni, jak i pośredni, a relacje te mają charakter dwukierunkowy (rycina 8). Zmiany w mikrokrążeniu wieńcowym takie jak zaburzenie funkcji śródbłonna, dośrodkowy remodeling oraz wazokonstrykcja naczyń w sposób bezpośredni prowadzą do upośledzonej rezerwy wazodylatacyjnej, niedokrwienia miokardium, włóknienia oraz dalszych konsekwencji, ostatecznie kończących się HF. Pośredni wpływ mikrokrążenia na serce zachodzi poprzez kaskadę zmian zachodzących w układzie makrokrążenia, których efektem jest przede wszystkim podwyższenie obciążenia następczego lewej komory i jej przerost<sup>25</sup>.



**Rycina 8.** Interakcje zachodzące między obszarami mikrokrążenia, makrokrążenia oraz serca (zaadaptowano na podstawie<sup>28</sup>).

## Zmiany strukturalne i czynnościowe mikrokrążenia w wybranych chorobach sercowo-naczyniowych

Zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego wyprzedzają rozwój zmian w tętnicach nasierdziowych, szczególnie u kobiet, i wiążą się z gorszym rokowaniem<sup>9</sup>. Z kolei zwężenie światła nasierdziowych naczyń wieńcowych przez blaszkę miażdżycową powoduje wzrost oporu naczyniowego i spadek perfuzji w łożysku mikrokrążenia<sup>29–30</sup>. Obniżenie przepływu wieńcowego wiąże się z nierównowagą między podażą a zapotrzebowaniem na tlen przez mięsień sercowy. Następujące niedokrwienie prowadzi do uszkodzenia śródbłonna, przewagi aktywności czynników wazokonstrykcyjnych, np. endoteliny 1, oraz do upośledzenia produkcji tlenu azotu. Przewlekłe podwyższone napięcie mięśniowe skutkuje dośrodkową eutroficzną lub hipertroficzną przebudową mikronaczyń oraz zjawiskiem ich rozrzedzenia<sup>1</sup>. Tak zmienione strukturalnie naczynia mikrokrążenia mają znacznie ograniczony potencjał wazodylatacyjny, przez co wpływ mechanizmów regulacyjnych prowadzących do rozkurczu jest istotnie zmniejszony. Badania inwazyjne wykazały, że u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem w nasierdziowej tętnicy wieńcowej obserwuje się równoległe istotne upośledzenie rezerwy przepływu wieńcowego<sup>31</sup>.

W wielu badaniach dowiedziono, iż w mikrokrążeniu zarówno siatkówki oka, jak i mięśnia sercowego zachodzą podobne patomechanizmy, dlatego zmiany obserwowane w mikrokrążeniu siatkówkowym mogą służyć do oszacowania zachodzących patomechanizmów w obszarze mięśnia sercowego, spodziewając się w nim konsekwencji przewlekłej wazokonstrykcji, tj. upośledzenia rezerwy rozkurczowej i niedostatecznego przepływu w warunkach zwiększonego zużycia tlenu, prowadzącego do niedokrwienia miokardium i jego uszkodzenia<sup>32</sup>. U bezobjawowych pacjentów bez zmian w tętnicach wieńcowych przedstawiono związek pomiędzy węższym światłem tętniczek siatkówki oka a niższym przepływem krwi w mięśniu sercowym i niższą rezerwą perfuzji ocenianą za pomocą rezonansu magnetycznego serca<sup>33</sup>. U pacjentów z hipercholesterolemią obserwuje się nieprawidłową reaktywność w mikrokrążeniu skórnym wskazującą m.in. na zaburzenie regulacji zależnej od śródbłonna. Dowiedziono, iż funkcja mikrokrążenia poprawia się po zastosowaniu statyn<sup>34</sup>.



Uważa się, iż dysfunkcja śródbłonna i naczyń mikrokrążenia odgrywa istotną rolę w patofizjologii HF. Wydaje się, iż zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego występują na wczesnym etapie, szczególnie w HF z zachowaną frakcją wyrzutową<sup>35</sup>. Złożone zmiany funkcjonalne prowadzą do wzmożonej wazokonstrykcji oraz hipoperfuzji w łożysku mikrokrążenia<sup>1</sup>. Wykazano, iż reaktywność mikrokrążenia obwodowego jest istotnie zaburzona u pacjentów z przewlekłą HF<sup>36-37</sup>. Podobnie na podstawie licznych badań dowiedziono, iż obecność retinopatii była związana z występowaniem zastoinowej HF. Co więcej, po uwzględnieniu typowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wykazano, iż obecność retinopatii wiązała się nawet z dwukrotnie większym ryzykiem zastoinowej HF w ciągu siedmiu lat obserwacji<sup>38</sup>. Ostatnie badania dowiodły, iż zwężenie światła naczyń siatkówki jest niezależnie związane z powiększeniem lewego przedsionka i masą lewej komory – zmianami poprzedzającymi wystąpienie dysfunkcji rozkurczowej i HF<sup>39</sup>.

W nadciśnieniu tętniczym pierwotnym początkowo obserwuje się dośrodkowy eutroficzny remodeling, który może z upływem czasu i zaawansowania choroby przekształcić się w dośrodkowy hipertroficzny remodeling<sup>21-22</sup>. Przebudowa eutroficzna polega na reorganizacji ściany naczynia bez zmiany jej objętości, co w efekcie prowadzi do zwężenia światła naczynia i zwiększenia stosunku grubości ściany do światła naczynia (WLR, *wall to lumen ratio*). Zwężenie światła naczyń mikrokrążenia z jednej strony chroni narządy docelowe przed uszkodzeniem ciśnieniowym, z drugiej zaś prowadzi do hipoperfuzji tkanek i ich uszkodzenia. W nadciśnieniu wtórnym obserwuje się z kolei dośrodkowy hipertroficzny remodeling, w którym dochodzi do przerostu komórek mięśniówki gładkiej i znacznego zwężenia światła naczynia<sup>22</sup>. Zwiększony opór naczyniowy związany z dysfunkcją mikrokrążenia jest istotnym elementem wpływającym na utrzymywanie się wysokich wartości ciśnienia tętniczego. Oceniając mikrokrążenie obwodowe metodą LSCI u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (HTN, *hypertension*), stwierdzono, iż reakcja na test okluzji jest nieprawidłowa, ponieważ dochodzi do zaburzenia reaktywności oraz struktury mikrokrążenia<sup>40</sup>. Wykazano, że zastosowanie terapii hipotensyjnej znacząco poprawia reaktywność mikrokrążenia w tej grupie pacjentów. Po ośmiu tygodniach terapii hipotensyjnej wyniki grupy chorych na HTN nie odbiegały w istotny sposób od wartości parametrów uzyskanych w grupie kontrolnej. Co więcej, udowodniono, że zaprzestanie przyjmowania powyższych leków wiąże się z ponownym pogorszeniem funkcji śródbłonna<sup>41</sup>.

W innym badaniu wykazano, że zwężenie tętniczek siatkówki było istotnie związane z wystąpieniem ciężkiego HTN w ciągu kolejnych pięciu lat, niezależnie od czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i wartości wyjściowej ciśnienia krwi<sup>42</sup>. Oceniając siatkówkowy przepływ kapilarny za pomocą SLDF, wykazano, iż w odpowiedzi na bodziec mechaniczny wzrost siatkówkowego przepływu kapilarnego u pacjentów z HTN był znacznie mniejszy w porównaniu do osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Udowodniono w ten sposób ograniczenie potencjału wazodylatacyjnego mikrokrążenia siatkówkowego w nadciśnieniu tętniczym, co może przyczyniać się do hipoperfuzji tkanek oraz uszkodzenia narządów docelowych<sup>43</sup>.

## Mikrokrążenie w chorobach płuc

Krążenie płucne jest obszarem niskociśnieniowym, a ciśnienie tętnicze jest tutaj nawet kilka razy mniejsze niż w tętnicach krwioobiegu dużego<sup>44</sup>. Naczynia tętnicze i żyłne krążenia płucnego mają cieńszą ścianę i są bardziej rozciągliwe, co sprawia, że krążenie płucne jest obszarem pojemnościowym i może pomieścić więcej krwi w porównaniu do mikrokrążenia w innych obszarach organizmu. Najistotniejszy wpływ na krążenie płucne ma prężność tlenu w pęcherzykach płucnych. Hormony, substancje biologicznie czynne czy układ nerwowy mają znikomy wpływ na regulację krążenia płucnego.

W POChP efektem końcowym patologicznych zmian zachodzących w płucach, tj. obturacji drzewa oskrzelowego, nadmiernej produkcji śluzu, uszkodzenia ścian pęcherzyków płucnych i rozedmy, jest hipoksja oraz następująca wtórnie do niej przebudowa mikrokrążenia płucnego<sup>45-46</sup>. W odpowiedzi na hipoksję, aktywny proces zapalny, a także częstą w tej populacji chorych ekspozycję na dym tytoniowy dochodzi do wazokonstrykcji naczyń mikrokrążenia<sup>45-46</sup>. Hipoksja prowadzi do intensywnej proliferacji komórek mięśniowych gładkich w błonie środkowej. Ponadto komórki mięśniowe gładkie migrują z błony środkowej do błony wewnętrznej, proliferują w niej i produkują macierz pozakomórkową. Hipoksja jest również czynnikiem stymulującym proliferację fibroblastów w przydanie oraz włóknienie ściany<sup>45</sup>. Kolejnym, niezmiernie istotnym elementem remodelingu mikrokrążenia płucnego wynikającym zarówno z hipoksji, jak i toksycznego działania dymu tytoniowego jest uszkodzenie, dysfunkcja oraz apoptoza komórek śródbłonna<sup>46</sup>. Wymienione powyżej zmiany zachodzące w mikrokrążeniu płucnym prowadzą do pogrubienia ściany i zwężenia średnicy światła naczynia, a w konsekwencji do obniżenia wielkości przepływu krwi. Końcowym efektem tych zmian może być zwiększenie oporu naczyniowego i rozwój PAH<sup>45</sup>.

W badaniu oceniającym płucny przepływ w mikrokrążeniu (PMBF, *pulmonary microvascular blood flow*) z zastosowaniem techniki rezonansu magnetycznego wykazano, iż PMBF w porównaniu do grupy kontrolnej był mniejszy o 30% w grupie z łagodną postacią POChP, o 29% w grupie z umiarkowaną postacią POChP oraz o 52% w grupie z ciężką postacią POChP<sup>47</sup>. Ponadto PMBF był istotnie niższy wraz z rosnącym odsetkiem zmian rozedmowych stwierdzanych w tomografii komputerowej płuc, wskazując na obniżenie wielkości przepływu wraz z zaawansowaniem choroby<sup>47</sup>. Z kolei w badaniu mikrokrążenia obwodowego z użyciem metody FMSF wykazano zmniejszoną reaktywność mikrokrążenia u pacjentów z POChP, co wskazuje m.in. na zaburzony potencjał wazodylatacyjny zależny od śródbłonna<sup>48</sup>.

## Podsumowanie

Zarówno mikrokrążenie skórne, jak i siatkówkowe są łatwo dostępnymi do badania łożyskami naczyniowymi, których dysfunkcję stwierdza się w przebiegu wielu chorób układu krążenia, jak również w niektórych schorzeniach układu oddechowego. Badania mikrokrążenia z pewnością uzupełniają wiedzę na temat patofizjologii układu krążenia oraz układu oddechowego. Parametry czynnościowe i strukturalne oceniające stan mikrokrążenia mogą stać się ważnym markerem diagnostycznym i prognostycznym w chorobach układu sercowo-naczyniowego oraz oddechowego, służyć monitorowaniu farmakoterapii oraz określeniu jej wpływu na mikrokrążenie oraz funkcję śródbłonna. Należy jednak zauważyć, że mechanizmy regulacyjne oraz patofizjologia mikrokrążenia wykazują pewne odrębności w konkretnych tkankach i narządach, co powoduje niemożność rutynowego ekstrapolowania wyników nieinwazyjnych pomiarów mikrokrążenia obwodowego. Wydaje się, iż dysfunkcja mikrokrążenia ma bardzo często charakter uogólniony, niemniej znanych jest wiele chorób, gdzie zaburzenia mikrokrążenia dotyczą specyficzniej danej tkanki bądź narządu. Rozwój nowych nieinwazyjnych technik oceny mikrokrążenia, takich jak: FMSF, LSCI, OCT czy nowoczesna optyka adaptacyjna może przyczynić się do szerszego stosowania tych badań w codziennej praktyce lekarskiej. W celu ich upowszechnienia konieczne są badania walidacyjne zmierzające do określenia powtarzalności pomiarów oraz standaryzacji w wyrażaniu wyników.

## PIŚMIENNICTWO

1. Dorobantu M, Badimon L. Microcirculation. From bench to bedside. Springer, 2020.
2. Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34:373–384.
3. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. Elsevier, 2006.
4. Gryglewska B, Necki M, Grodzicki T. Mikrokrążenie a nadciśnienie tętnicze. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2001;5:229–234.
5. Gryglewska B. Znaczenie mikrokrążenia w nadciśnieniu tętniczym i możliwości jego oceny na podstawie badania mikrounaczynienia skórnoego. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2010;14:395–410.
6. Czajkowska MA, Rudnicki J, Czajkowski AA. Mikrokrążenie krwi, tętno i fala tętna. *Problemy nauk stosowanych.* 2014;2:143–148.
7. Kowiański P, Lietzau G, Karwacki Z, et al. Uwarunkowania morfologiczne i czynnościowe regulacji mózgowego przepływu krwi. *Forum Medycyny Rodzinnej.* 2013;7:316–327.
8. Cracowski JL, Roustit M. Human Skin Microcirculation. *Compr Physiol.* 2020;10:1105–1154.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41:407–477.
10. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37:67–119.
11. Ijzerman RG, de Jongh RT, Beijik MA, et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *Eur J Clin Invest.* 2003;33:536–542.
12. <https://www.imagine-eyes.com>.
13. Hellmann M, Roustit M, Cracowski JL. Skin microvascular endothelial function as a biomarker in cardiovascular diseases? *Pharmacol Rep.* 2015;67:803–810.
14. Stern MD. In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature.* 1975;254:56–58.
15. Hellmann M, Piotrowski J, Kaszubowski M, et al. Invasive Assessment of the Myocardial Microcirculation during Beating Heart Coronary Artery Bypass Grafting. *J Clin Med.* 2020;9:663.
16. Roustit M, Millet C, Blaise S, et al. Excellent reproducibility of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular reactivity. *Microvasc Res.* 2010;80:505–511.
17. Łoś A, Hellmann M. Real-time microcirculation imaging during beating-heart coronary artery bypass grafting. *Kardiol Pol.* 2020;78:780–781.
18. Hellmann M, Tarnawska M, Dudziak M, et al. Reproducibility of flow mediated skin fluorescence to assess microvascular function. *Microvasc Res.* 2017;113:60–64.
19. Tarnawska M, Dorniak K, Kaszubowski M, et al. A pilot study with flow mediated skin fluorescence: a novel device to assess microvascular endothelial function in coronary artery disease. *Cardiol J.* 2018;25:120–127.
20. Pajkowski M, Chlebus K, Hellmann M. Microvascular endothelial dysfunction in a young patient with familial hypercholesterolemia. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130:679–680.
21. Mulvany MJ, Baumbach GL, Aalkjaer C, et al. Vascular remodeling. *Hypertension.* 1996;28:505–506.
22. Nilsson PM, Olsen MH, Laurent S. Early Vascular Aging (EVA): New Directions in Cardiovascular Protection. Academic Press, 2015.
23. Struijker Boudier HA. From macrocirculation to microcirculation: benefits of preterax. *Am J Hypertens.* 2007;20: S15–S18.
24. O'Rourke MF. Arterial Stiffness, Systolic Blood Pressure, and Logical Treatment of Arterial Hypertension. *Hypertension.* 1990;15:339–347.
25. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res.* 2015;116:1007–1021.
26. Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *Am J Cardiol.* 2005;95(9A):8B–813B.
27. Harvey A, Montezano AC, Touyz RM. Vascular biology of ageing-Implications in hypertension. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;83:112–121.
28. Dąbrowska E, Harazny JM, Wolf J, et al. The eye- a window to cardiovascular diseases. *Arterial Hypertens.* 2020; 24:56–60.
29. Canty JM Jr, Suzuki G. Myocardial perfusion and contraction in acute ischemia and chronic ischemic heart disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52:822–831.

30. Sorop O, Merkus D, de Beer VJ, et al. Functional and structural adaptations of coronary microvessels distal to a chronic coronary artery stenosis. *Circ Res*. 2008;102:795–803.
31. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:193–202.
32. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and woman: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002;287:1153–1159.
33. Wang L, Wong TY, Sharrett AR, et al. Relationship between retinal arteriolar narrowing and myocardial perfusion: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2008;51:119–126.
34. Binggeli C, Spieker LE, Corti R, et al. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients: a monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice? *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:71–77.
35. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39:840–849.
36. Andreassen AK, Kirkebøen KA, Gullestad L, et al. Effect of heart transplantation on impaired peripheral microvascular perfusion and reactivity in congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 1998;65:33–40.
37. Shantsila E, Wrigley B, Shantsila A, et al. Ethnic differences in macrovascular and microvascular function in systolic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4:754–762.
38. Wong TY, Rosamond W, Chang PP, et al. Retinopathy and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005;293:63–69.
39. Dąbrowska E, Harazny JM, Miszkowska-Nagorna E, et al. Lumen narrowing and increased wall to lumen ratio of retinal microcirculation are valuable biomarkers of hypertension-mediated cardiac damage. *Blood Press*. 2019;5:1–10.
40. Cordovil I, Huguenin G, Rosa G, et al. Evaluation of systemic microvascular endothelial function using laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res*. 2012;83:376–379.
41. Rossi M, Bradbury A, Magagna A, et al. Investigation of skin vasoreactivity and blood flow oscillations in hypertensive patients: effect of short-term antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2011;29:1569–1576.
42. Smith W, Wang JJ, Wong TY, et al. Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension*. 2004;44:442–447.
43. Ritt M, Harazny JM, Ott C, et al. Impaired increase of retinal capillary blood flow to flicker light exposure in arterial hypertension. *Hypertension*. 2012;60:871–876.
44. Traczyk WZ, Trzebski A. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2001.
45. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev*. 2014;23:350–355.
46. Voelkel NF, Gomez-Arroyo J, Mizuno S. COPD/emphysema: The vascular story. *Pulm Circ*. 2011;1:320–326.
47. Hueper K, Vogel-Clausen J, Parikh MA, et al. Pulmonary Microvascular Blood Flow in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. The MESA COPD Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;1:570–580.
48. Majewski S, Szewczyk K, Białas AJ, et al. Assessment of microvascular function in vivo using flow mediated skin fluorescence (FMSF) in patients with obstructive lung diseases: A preliminary study. *Microvasc Res*. 2020;127:103914.

# Patofizjologia „serca płucnego”

Ewa Lewicka, Alicja Dąbrowska-Kugacka, Amelia Szymanowska-Narloch

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Nadciśnienie płucne (PH, *pulmonary hypertension*) występuje stosunkowo często w chorobach płuc, zwłaszcza u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, mukowiscydozą, sarkoidozą, idiopatycznym włóknieniem płuc, współwystępowaniem rozedmy i włóknienia płuc oraz zespołach hipowentylacji i hipoksemii w czasie snu
- Diagnostyka w kierunku PH powinna być przeprowadzona w stabilnym okresie choroby płuc, na podstawie obrazu klinicznego, badań czynnościowych i obrazowych płuc oraz badania echokardiograficznego
- U chorych na ciężkie PH w badaniu echokardiograficznym lub z nasilonymi objawami, przy tym niewspółmiernie do zmian stwierdzanych w badaniach płuc, może być konieczne wykonanie cewnikowania prawego serca (RHC, *right heart catheterization*), które jest podstawą do ostatecznego rozpoznania PH
- Według nowej definicji hemodynamicznej PH rozpoznaje się, gdy średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP, *mean pulmonary artery pressure*) wynosi  $>20$  mmHg
- W przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji występuje tzw. przedwłośniczkowe PH, które oznacza, że w RHC stwierdza się także wzrost naczyniowego oporu płucnego (PVR, *pulmonary vascular resistance*)  $\geq 3$  jednostki Wooda, co wskazuje na składową naczyniowo-płucną w etiologii PH
- U 1–5% pacjentów z chorobą płuc w RHC stwierdza się ciężkie PH, na co wskazuje mPAP  $\geq 35$  mmHg albo mPAP  $\geq 25$  mmHg i obniżony indeks sercowy  $< 2$  l/min/m<sup>2</sup>
- Diagnostyka różnicowa PH u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc i podejrzeniem ciężkiego PH powinna być prowadzona w wyspecjalizowanych ośrodkach

## Definicja

W przeszłości termin „serce płucne” (*cor pulmonale*) stosowano dla określenia niewydolności prawej komory (RVF, *right ventricular failure*) z powodu przewlekłej choroby płuc. Jednak już we wczesnych badaniach hemodynamicznych, w cewnikowaniu prawego serca (RHC, *right heart catheterization*) wskazywano, że u pacjentów z tym zespołem stwierdza się nie RVF, ale nadciśnienie płucne (PH, *pulmonary hypertension*) oraz przerost i/lub powiększenie prawej komory (RVH, *right ventricle hypertrophy*). Od dawna uważa się, że PH jest warunkiem *sine qua non* serca płucnego, które tym samym definiuje się jako przerost i/lub rozstrzeń RV spowodowaną przez PH rozwijające się w wyniku chorób wpływających na funkcję i strukturę płuc, po wykluczeniu innych przyczyn PH<sup>1-6</sup>. Tym samym serce płucne wpisuje się w trzecią grupę współczesnej klinicznej klasyfikacji PH, która obejmuje „nadciśnienie płucne w wyniku chorób płuc i/lub hipoksji” (tabela 1)<sup>4,5</sup>.

**Tabela 1.** Współczesna kliniczna klasyfikacja nadciśnienia płucnego<sup>8</sup>

<b>Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)</b>
Idiopatyczne Dziedziczne Wywołane przez leki lub toksyny PAH związane z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorobami tkanki łącznej</li> <li>• Zakażeniem HIV</li> <li>• Nadciśnieniem wrotnym</li> <li>• Wrodzonymi wadami serca</li> <li>• Schistosomatozą</li> </ul> Związane z długoterminową odpowiedzią na blokery kanału wapniowego Z wyraźnymi zmianami w obrębie naczyń włosowatych i żylnych (PVOD/PCH) Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków
<b>PH spowodowane chorobą lewego serca</b>
PH w przebiegu niewydolności serca z zachowaną LVEF PH w przebiegu niewydolności serca z obniżoną LVEF Wady zastawkowe serca Wrodzone lub nabyte zaburzenia sercowo-naczyniowe prowadzące do pozawłósczkowego PH
<b>PH w wyniku chorób płuc i/lub hipoksji</b>
Obturacyjne choroby płuc Restrykcyjne choroby płuc Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi Hipoksja bez choroby płuc Wady rozwojowe płuc
<b>PH z powodu zwężenia tętnic płucnych</b>
Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) Inne zwężenia tętnic płucnych <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angiosarcoma</li> <li>• Inne nowotwory wewnątrznaczyniowe</li> <li>• Zapalenie tętnic</li> <li>• Wrodzone zwężenia tętnic</li> <li>• Pasożyty (hydatidozy)</li> </ul>
<b>PH o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym mechanizmie</b>
Choroby układu krwiotwórczego Choroby układowe (np. sarkoidoza) i zaburzenia metaboliczne Inne
<b>Złożone wrodzone wady serca</b>

CTEPH (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, LVEF (*left ventricle ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory, PAH (*pulmonary arterial hypertension*) – tętnicze nadciśnienie płucne, PCH (*pulmonary capillary hemangiomatosis*) – kapilarna hemangiomatoza płucna, PH (*pulmonary hypertension*) – nadciśnienie płucne, PVOD (*pulmonary veno-occlusive disease*) – choroba zarostowa żył płucnych

U młodych zdrowych osób w spoczynku średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP, *mean pulmonary artery pressure*) w RHC wynosi zwykle 10–15 mmHg i z wiekiem obserwuje się niewielki jego wzrost, do 1 mmHg/10 lat<sup>7</sup>. Natomiast przy rozpoznawaniu PH od 1973 roku (pierwsze Światowe Sympozjum Nadciśnienia Płucnego) przyjęto jako punkt odcięcia mPAP  $\geq 25$  mmHg. Wartość ta została jednak przyjęta dość arbitralnie, w dużym stopniu dla uniknięcia „nadrozpoznawalności” PH. Natomiast w badaniach RHC przeprowadzonych w dużej grupie zdrowych osób mPAP wynosiło średnio  $14 \pm 3,3$  mmHg, niezależnie od wieku i pochodzenia etnicznego<sup>8</sup>. Biorąc pod uwagę ten wynik, wartość 14 mmHg i dwa odchylenia standardowe wskazują na 20 mmHg jako górną granicę normy oraz na mPAP  $>20$  mmHg jako nieprawidłowy (tzn. powyżej 97,5 centyla). Ostatecznie w 2018 roku (w czasie szóstego Światowego Sympozjum Nadciśnienia Płucnego w Nicei) zaproponowano nową definicję hemodynamiczną PH, w której za nieprawidłowy w RHC uznaje się mPAP  $>20$  mmHg, co zostało oparte na wynikach badań naukowych<sup>8</sup>. Jest to zgodne z obserwacjami na temat PH u pacjentów z chorobami płuc, zwłaszcza z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). U tych chorych mPAP w spoczynku  $>20$  mmHg od dawna uznawano za nieprawidłowy, nawet u osób w podeszłym wieku<sup>9</sup>. Zwracano też uwagę, że u pacjentów z chorobami płuc mPAP  $>20$  mmHg wiąże się z niepomyślnym rokowaniem<sup>10,11</sup>.

Przyczyną rozwoju PH u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc jest wzrost płucnego oporu naczyniowego (PVR, *pulmonary vascular resistance*) wskutek przebudowy łożyska tętnic i tętniczek płucnych<sup>7,12,13</sup>. Głównym czynnikiem, który prowadzi do remodelingu naczyniowego jest przewlekła hipoksja pęcherzykowa, będąca wynikiem zmian morfologicznych w płucach lub zaburzeń oddychania. Hipoksja powoduje wazokonstrykcję, a dodatkowo indukuje przebudowę naczyń płucnych: muskularyzację drobnych tętniczek płucnych ( $<80$   $\mu\text{m}$ ) oraz pogrubienie błony wewnętrznej i środkowej w tętnicach i tętniczkach płucnych<sup>14,15</sup>. Podobne zmiany morfologiczne stwierdza się u zdrowych osób żyjących na wysokości powyżej 3500 m, co potwierdza znaczenie hipoksji pęcherzykowej w patogenezie PH u chorych z przewlekłymi chorobami płuc i/lub hipoksją. Wiele danych wskazuje, że to właśnie remodeling naczyniowy powoduje, iż przewlekłe leczenie tlenem prowadzi jedynie do częściowego obniżenia PVR u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc<sup>3,5,16</sup>. Innym czynnikiem, który może prowadzić do wzrostu PVR, jest hiperkapnia. Wprawdzie wpływa ona na tonus tętnic płucnych w mniejszym stopniu niż hipoksemia, jednak osoby, u których obok hipoksji występuje także hiperkapnia, są bardziej narażone na rozwój PH (np. pacjenci z zespołem hipowentylacji otyłych). Do wzrostu PVR prowadzi także mechaniczny ucisk kapilar i drobnych tętniczek płucnych wskutek dużego wzrostu ciśnienia w pęcherzykach płuc (w mechanizmie pułapki powietrznej w chorobach dróg oddechowych). Należy również pamiętać, że PVR wzrasta proporcjonalnie do wzrostu lepkości krwi, do czego może prowadzić często obserwowana w chorobach płuc poliglobulia. Wskazywano, że lepkość krwi wzrasta trzykrotnie przy stężeniu hemoglobiny powyżej 17 g/dl<sup>12</sup>.

U wielu chorych PH wykazuje związek z zaawansowaniem wywołującej je choroby płuc. Jest ono cięższe wraz z nasileniem hipoksemii, hiperkapnii, zmian obturacyjnych lub restrykcyjnych w płucach oraz nieprawidłowości w badaniach obrazowych płuc.

## Epidemiologia

Według współczesnej klasyfikacji PH w trzeciej grupie PH („nadciśnienie płucne w wyniku chorób płuc i/lub hipoksji”) możemy wyróżnić trzy główne grupy schorzeń, w przebiegu których może wystąpić PH (tabela 2)<sup>7,8</sup>.

**Tabela 2.** Choroby układu oddechowego, w przebiegu których może rozwinąć się nadciśnienie płucne<sup>7</sup>

Obturacyjne choroby płuc
Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)* Astma oskrzelowa (z nieodwracalną obturacją) Mukowiscydoza** Rozstrzenie oskrzeli Zarostowe zapalenie oskrzelików płucnych ( <i>bronchiolitis obliterans</i> )
Restrykcyjne choroby płuc
Kyfoskolioza odcinka piersiowego kręgosłupa** Choroby nerwowo-mięśniowe Sarkoidoza** Pylica płuc Choroby tkanki łącznej Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF)** Przebyta gruźlica płuc Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych Współwystępowanie rozedmy i włóknienia płuc**
Niewydolność oddechowa pochodzenia ośrodkowego (hipoksja bez choroby płuc) Zespoły hipowentylacji i hipoksemii w czasie snu
Zespół hipowentylacji otyłych** Obturacyjny bezdech senny (OSA)** Centralna hipowentylacja pęcherzykowa

\* Bardzo częste.

\*\* Stosunkowo częste występowanie nadciśnienia płucnego.

IPF (*idiopathic pulmonary fibrosis*) – idiopatyczne zwióknienie płuc, OSA (*obstructive sleep apnea*) – obturacyjny bezdech senny, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

Są to obturacyjne choroby płuc (POChP i inne przyczyny przewlekłej obturacji oskrzeli), restrykcyjne choroby płuc (prowadzące do zmniejszenia pojemności płuc wskutek choroby miąższu płucnego lub z przyczyn zewnętrznych, np. znacznej kyfoskoliozy kręgosłupa) oraz zespoły hipowentylacji i hipoksemii w czasie snu (hipoksja bez choroby płuc), jak i zespół hipowentylacji otyłych lub bezdechu sennego. W tym rozdziale omówiono te jednostki chorobowe, w przebiegu których relatywnie często może dochodzić do rozwoju PH.

Uzyskanie danych epidemiologicznych na temat zapadalności i rozpowszechnienia PH u pacjentów z chorobami płuc i/lub hipoksją komplikuje fakt, że RHC, które jest złotym standardem rozpoznawania PH, nie może być, ze względów etycznych, wykonywane na szeroką skalę. Tym samym dane na ten temat pochodzą głównie z badań, w których w diagnostyce PH stosowano metody nieinwazyjne, przede wszystkim echokardiografię, która niestety ma pewne ograniczenia w tej grupie chorych.

### **Przewlekła obturacyjna choroba płuc**

Z racji jej rozpowszechnienia POChP jest zdecydowanie najczęstszą przyczyną PH w grupie pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego. To także powoduje, że wśród pięciu grup w klasyfikacji PH POChP stanowi drugą co do częstości przyczynę PH, zaraz po chorobach lewego serca<sup>4,8</sup>. W zależności od ciężkości POChP mPAP >20 mmHg stwierdza się u 35–90% chorych, przy tym najczęściej wynosi pomiędzy 20 mmHg a 35 mmHg<sup>17,18</sup>. Wyższe wartości, powyżej 35–40 mmHg, stwierdza się u niewielkiego odsetka: 1–5% chorych z POChP, ale taki mPAP wskazuje na ciężkie PH<sup>17,19</sup>. W historii naturalnej POChP wystąpienie PH w spoczynku często poprzedza nadmierny wzrost mPAP (>30 mmHg) w czasie umiarkowanego wysiłku<sup>20</sup>. Wynika to głównie ze wzrostu rzutu serca, ale także braku fizjologicznego obniżenia PVR w czasie wysiłku u chorych



z POChP. Jednak należy podkreślić, że ostateczne rozpoznanie PH jest ustalane na podstawie pomiaru mPAP w spoczynku. Stwierdzenie PH pogarsza rokowanie w POChP, zwłaszcza u pacjentów z ciężkim PH<sup>17,21,22</sup>. Wskazywano także, że poszerzenie pnia tętnicy płucnej (mPA, *main pulmonary artery*) w badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej wskazuje na zwiększone ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP<sup>23,24</sup>.

### **Idiopatyczne włóknienie płuc**

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) jest najczęstszą przyczyną PH w grupie restrykcyjnych chorób płuc (tabela 2). Występowanie PH zależy od zaawansowania IPF. Przy rozpoznaniu choroby mPAP  $\geq 25$  mmHg stwierdza się u 8–15% chorych, natomiast w bardziej nasilonym stadium znacznie częściej, bo aż u 30–50% osób<sup>25–27</sup>. W największej z opisanych dotąd grup z IPF u 46% chorych z zaawansowaną IPF obserwowano mPAP  $\geq 25$  mmHg, natomiast jedynie u 9% stwierdzono ciężkie PH, tj. mPAP  $> 40$  mmHg<sup>25</sup>. Rozwój PH może zwiększać ryzyko nagłego pogorszenia u pacjenta z zaawansowanym IPF<sup>28</sup>. Wskazywano ponadto, że mPAP  $\geq 25$  mmHg ma niekorzystne znaczenie rokownicze zarówno w IPF, jak i u chorych z innymi idiopatycznymi śródmiąższowymi zapaleniami płuc<sup>29</sup>.

### **Współwystępowanie rozedmy i włóknienia płuc**

Współwystępowanie rozedmy i włóknienia płuc (CPFE, *combined pulmonary fibrosis and emphysema*) jest stosunkowo niedawno wyodrębnioną jednostką chorobową, w której w CT stwierdza się jednoczesne występowanie rozedmy w górnych płatach płuc, a w płatach dolnych włóknienia płuc<sup>30</sup>. U tych chorych w badaniach czynnościowych płuc zwraca uwagę niewielkie obniżenie parametrów objętościowych, a jednocześnie znaczne obniżenie tolerancji wysiłku w teście 6-minutowego chodu (6MWT, *six minute walk test*), istotna hipoksemia oraz wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej (PA, *pulmonary artery*)<sup>31,32</sup>. Wprawdzie CPFE jest chorobą rzadką, ale w jej przebiegu stosunkowo często występuje PH, bo u 30–50% chorych<sup>32</sup>. Wskazuje się przy tym na niekorzystny wpływ rokowniczy PH w tej grupie chorych<sup>32,33</sup>.

### **Zespoły hipoksemii i hipowentylacji w czasie snu (hipoksja bez choroby płuc)**

U chorych z zaburzeniami oddychania w czasie snu PH rozwija się w mechanizmie wazokonstrykcji z powodu epizodów nocnej hipoksemii, jednak badań na ten temat, w porównaniu z POChP, jest znacznie mniej. W grupie z obturacyjnym bezdechem sennym (OSA, *obstructive sleep apnea*) stwierdzano PH u 20–30% chorych, aczkolwiek dane te mogą być niedokładne, gdyż u wielu tych osób stwierdza się także POChP lub chorobę lewego serca, które mogą przyczyniać się do rozwoju PH<sup>34–37</sup>. U większości tych chorych stwierdza się łagodne lub umiarkowane PH z mPAP  $< 30$  mmHg<sup>34</sup>. Natomiast znacznie częściej stwierdza się PH w zespole hipowentylacji otyłych, u których współistnieje otyłość (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), przewlekła hipoksja i hiperkapnia oraz zaburzenia oddychania podczas snu (głównie bezdechy i/lub okresy spłyconego oddechu, pozwalające na rozpoznanie współistniejącego OSA). U 50–58% chorych występuje PH, które u 31% badanych jest znacznie nasilonie, z mPAP co najmniej 40 mmHg<sup>37–40</sup>. Przy ocenie tych pacjentów należy również wykluczyć wpływ często współistniejącego POChP lub choroby lewego serca, takie jak nadciśnienie tętnicze (HTN, *hypertension*) i niewydolność serca (HF, *heart failure*), które są często spotykane w tej grupie.

## Sarkoidoza

U pacjentów z bardziej zaawansowanym stadium choroby i nasilonymi zmianami śródmiąższowymi stwierdza się PH u 5,7% osób, natomiast odsetek ten jest znacznie większy i sięga 74% wśród chorych kwalifikowanych do przeszczepu płuc<sup>41</sup>. Wskazywano, że 5-letnie przeżycie chorych z PH w przebiegu sarkoidozy (SA, *sarcoidosis*) wynosi 50–60%<sup>42,43</sup>. Sarkoidoza zaliczana jest we współczesnej klasyfikacji PH do grupy piątej, ze względu na złożony i wieloczynnikowy mechanizm PH<sup>5,8</sup>. Obok zwężenia tętniczek płucnych wskutek włóknienia mięszu płucnego może dochodzić w tej chorobie do ucisku dużych tętnic płucnych przez powiększone węzły śródpiersia lub w wyniku włóknienia śródpiersia, a także do zmian zarostowych w małych żyłach i tętniczkach płucnych. Nie bez znaczenia dla wystąpienia PH jest także dysfunkcja LV lub nadciśnienie wrotne, w przypadku zajęcia przez chorobę serca lub wątroby.

## Diagnostyka PH w przewlekłych chorobach płuc i/lub hipoksji

Zgłaszane objawy i badanie fizykalne są w niewielkim stopniu pomocne w rozpoznawaniu PH w tej grupie chorych. Natomiast trzeba podkreślić, że ocena pacjentów i badania diagnostyczne w kierunku PH powinny być przeprowadzane w stabilnym okresie choroby płuc, bowiem w czasie jej zaostrzenia, wskutek związanej z tym hipoksji i hiperkapnii, może dochodzić do dodatkowego wzrostu PH spowodowanego wazokonstrykcją tętniczek płucnych.

Duszność wysiłkowa, zmęczenie, ospałość występują w wielu chorobach układu oddechowego, niezależnie od tego, czy PH jest obecne czy nie. Natomiast podejrzenie PH powinno nasuwać znaczne ograniczenie tolerancji wysiłku oraz hipoksemia, których nasilenie jest niewspółmierne do zaawansowania choroby płuc lub zaburzeń wentylacji w czasie snu. Również nagły spadek utlenowania krwi po zaprzestaniu wysiłku, jak i występowanie w czasie wysiłku nietypowych dolegliwości bólowych w klatce piersiowej lub objawów przedomdleniowych mogą wskazywać na występowanie PH.

Ponieważ mPAP u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego rzadko przekracza 35–40 mmHg, takie nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym jak szmer skurczowy niedomykalności zastawki trójdziałelnej, wzmoczenie drugiego tonu podczas osłuchiwania zastawki PA, podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, uderzenie RV w dołku podsercowym i obrzęki obwodowe są stwierdzane dopiero w późniejszym okresie choroby. Należy przy tym podkreślić, że dopiero w zaawansowanym PH przyczyną obrzęków jest RVF. Natomiast u większości pacjentów z przewlekłą chorobą płuc, u których stwierdza się obrzęki, rzut serca jest prawidłowy, a często nawet zwiększony i ciśnienie w prawym przedsionku jest prawidłowe. Wskazywano, że obrzęki rzadko występują u chorych z prawidłowym ciśnieniem parcjalnemu dwutlenku węgla we krwi ( $p\text{CO}_2$ ). Natomiast często są obecne w schorzeniach, w których występuje hiperkapnia (POChP, zespół hipowentylacji otyłych), a rzadziej w chorobach z izolowaną hipokseміą (np. IPF). Uważa się, że przyczyną obrzęków u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc jest stymulacja chemoreceptorów obwodowych przez hiperkapnię (mniej przez hipokseміę), co powoduje systemową wazodylatację, spadek efektywnej objętości krążącej krwi, aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron i zwiększoną reabsorpcję sodu oraz wody w nerkach<sup>12,44</sup>. Tym samym występowanie obrzęków u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc nie jest równoznaczne z rozpoznaniem RVF. U większości tych chorych występuje bowiem łagodne lub umiarkowane PH, które nie doprowadza jeszcze do dysfunkcji RV i wystąpienia objawów RVF. W EKG na PH może wskazywać odchylenie osi elektrycznej w prawo, a zwłaszcza przerost RV. Stwierdzenie w CT poszerzenia mPA >29 mm pozwala z dużą czułością (89%) i specyficznością (83%) podejrzewać PH<sup>45</sup>. W CT można stwierdzić ponadto poszerzenie innych tętnic płucnych, zmniejszenie obwodowego rysunku naczyniowego

płuc oraz powiększenie RV. Natomiast w badaniach czynnościowych płuc należy podejrzewać PH u osób ze znacznie obniżonym współczynnikiem transferu płucnego dla tlenu węgla ( $TL_{CO}$ , *lung transfer factor for carbon monoxide*), np. gdy  $TL_{CO}$  wynosi poniżej 30% przewidywanej wartości albo gdy obniżenie  $TL_{CO}$  jest niewspółmierne do innych nieprawidłowości stwierdzonych w badaniach czynnościowych płuc.

W praktyce klinicznej największą wartość przy podejrzeniu PH ma badanie echokardiograficzne, w którym poprzez pomiar prędkości maksymalnej fali niedomykalności zastawki trójdzielnej (TI, *tricuspid insufficiency*) i oszacowanie ciśnienia w prawym przedsionku na podstawie szerokości oraz amplitudy oddechowej żyły głównej dolnej i przepływu krwi w żyłach wątrobowych można oszacować ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP, *right ventricle systolic pressure*). Ciśnienie to jest równe ciśnieniu skurczowemu w tętnicy płucnej (sPAP, *systolic PAP*), przy braku zwężenia tej zastawki. Dodatkowo możliwa jest ocena funkcji skurczowej RV, a ponadto rozpoznanie współistniejącej choroby lewego serca lub wady wrodzonej serca, które mogą prowadzić do PH. Przy prędkości TI  $\leq 2,8$  m/s echokardiograficzne prawdopodobieństwo PH jest niskie, natomiast jest ono wysokie w przypadku TI  $> 3,4$  m/s. Przy wartościach 2,9–3,4 m/s pomocne jest stwierdzenie innych nieprawidłowości sugerujących PH (np. powiększenie prawego przedsionka lub mPA, spłaszczenie przegrody międzykomorowej, stosunek wymiaru prawej do LV  $> 1$ )<sup>4</sup>.

U chorych na POChP i IPF wskazywano, że ryzyko rozwoju PH jest zwiększone, jeśli stosunek wymiaru PA do aorty wstępującej wynosi  $> 1$ <sup>23,46</sup>.

Wartości sPAP dla określenia łagodnego, umiarkowanego lub ciężkiego PH w badaniu echokardiograficznym zostały przyjęte dość arbitralnie. Jako łagodne PH przyjmuje się stwierdzenie sPAP w przedziale 20–39 mmHg, umiarkowane PH – gdy sPAP wynosi 40–59 mmHg, a ciężkie PH w przypadku sPAP  $\geq 60$  mmHg. Jednak echokardiografia ma swoje ograniczenia u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc, bowiem rozdęcie płuc może w znacznym stopniu pogarszać warunki obrazowania<sup>47</sup>.

U pacjenta z przewlekłą chorobą płuc i podejrzeniem PH należy rozważyć przeprowadzenie dodatkowych badań w celu rozpoznania (lub wykluczenia) innych płucnych lub pozapłucnych przyczyn PH. Należy do nich ocena klasy czynnościowej wg WHO/NYHA, 6MWT, ciągła pulsoksymetria (wykluczenie nocnej hipoksemii), polisomnografia (wykrywanie OSA), scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna i/lub angio-CT (diagnostyka zakrzepowo-zatorowego PH), badanie spiroergometryczne (szczególnie przydatne w różnicowaniu PH z powodu chorób płuc i lewego serca) oraz badania laboratoryjne (stężenie peptydów natriuretycznych: BNP lub NT-proBNP, serologia HIV, parametry wątrobowe oraz miano przeciwciał przeciwjadrowych – w diagnostyce chorób tkanki łącznej). Badanie techniką rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) pozwala na ocenę wielkości i masy RV, ciśnienia i funkcji skurczowej RV, ale w praktyce jest rzadko wykonywane w diagnostyce PH z uwagi na ograniczenia w dostępności tego badania.

Niezależnie od wyników wymienionych badań złotym standardem w rozpoznawaniu PH, bez względu na jego etiologię, jest RHC. W grupie pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc RHC powinno być wykonywane u osób z wysokim prawdopodobieństwem PH na podstawie wcześniej przeprowadzonych badań, u których jego wynik może wpłynąć na dalsze postępowanie terapeutyczne<sup>5</sup>. Badanie RHC jest wykonywane u pacjentów kwalifikowanych do przeszczepienia płuc oraz przy podejrzeniu ciężkiego PH (sPAP  $\geq 60$  mmHg w echokardiografii), zwłaszcza gdy rozważa się tzw. terapię celowaną, stosowaną w leczeniu chorych z PAH – grupa 1 wg klasyfikacji PH. U pacjentów z podejrzeniem umiarkowanego PH (sPAP 40–59 mmHg) decyzja o wykonaniu RHC jest podejmowana indywidualnie, głównie dla oceny rokowania oraz gdy rozważa się przeszczepienie płuc, albo kiedy podejrzewa się, że na wielkość sPAP może mieć wpływ współistniejąca choroba serca. Natomiast nie ma wskazań do wykonywania RHC u pacjentów z podejrzeniem łagodnego PH (sPAP 20–39 mmHg w badaniu echokardiograficznym), zwłaszcza przy prawidłowej funkcji RV, gdyż RHC nie wnosi żadnych dodatkowych informacji prognostycznych czy terapeutycznych

u tych chorych, a jest jednak badaniem inwazyjnym. W tabeli 3 przedstawiono klasyfikację zaawansowania PH u pacjentów z chorobami płuc i/lub hipoksją na podstawie badania echokardiograficznego i RHC.

**Tabela 3.** Zaawansowanie nadciśnienia płucnego oceniane na podstawie badania echokardiograficznego i cewnikowania prawego serca

Nadciśnienie płucne (PH)	Badanie echokardiograficzne Ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej (sPAP)	Cewnikowanie prawego serca (RHC) Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP)
Łagodne	20–39 mmHg	21–24 mmHg i PVR $\geq 3$ WU lub 25–29 mmHg
Umiarkowane	40–59 mmHg	30–34 mmHg
Ciężkie	$\geq 60$ mmHg	$\geq 35$ mmHg lub $\geq 25$ mmHg i CI $< 2$ l/min/m <sup>2</sup>

CI (*cardiac index*) – wskaźnik sercowy, mPAP (*mean pulmonary artery pressure*) – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, sPAP (*systolic pulmonary artery pressure*) – ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej, PH (*pulmonary hypertension*) – nadciśnienie płucne, PVR (*pulmonary vascular resistance*) – naczyniowy opór płucny, RHC (*right heart catheterization*) – cewnikowanie prawego serca, WU (*Wood's units*) – jednostki Wooda

## Rozpoznanie PH w przebiegu chorób płuc i /lub hipoksji

Rozpoznanie PH z powodu przewlekłej choroby płuc i/lub hipoksji jest możliwe po wykluczeniu innych możliwych przyczyn PH. U wielu pacjentów diagnoza może być ustalona na podstawie obrazu klinicznego oraz wyniku badania echokardiograficznego. U innych chorych konieczne może być ostateczne potwierdzenie PH na podstawie RHC.

W RHC u pacjentów z PH w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji stwierdza się tzw. przedwłośniczkowe PH<sup>8</sup>. Oznacza to, że oprócz mPAP  $> 20$  mmHg stwierdza się także wzrost PVR  $\geq 3$  WU, co wskazuje na komponent naczyniowo-płucny w etiologii PH. Sam wzrost mPAP  $> 20$  mmHg może bowiem być powodowany przez wiele innych czynników. Do wzrostu ciśnienia w PA może prowadzić zwiększona pojemność minutowa serca (CO, *cardiac output*) lub obecność przecieku lewo-prawego w sercu (np. ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej). Wzrost mPAP może być wynikiem podwyższonego ciśnienia napełniania LV w wyniku choroby lewego serca, na co w RHC wskazuje wzrost ciśnienia zaklinowania (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*). Ujęcie PVR w definicji przedwłośniczkowego PH pozwala na odróżnienie PH wskutek zmian strukturalnych i przebudowy tętniczek płucnych od zwiększenia mPAP wynikającego ze wzrostu ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (PAWP, *pulmonary artery wedge pressure*) lub zwiększonej CO. Jest on wyliczany z wzoru:  $PVR = (mPAP - PAWP) / CO$ .

Na podstawie wyniku RHC pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc i/lub hipoksją można zakwalifikować do jednej z trzech grup:

1. Pacjenci bez PH: mPAP  $< 21$  mmHg albo mPAP 21–24 mmHg i PVR  $< 3$  WU;
2. Pacjenci z PH: mPAP 21–24 mmHg i PVR  $\geq 3$  WU albo gdy mPAP 25–34 mmHg;
3. Pacjenci z ciężkim PH: mPAP  $\geq 35$  mmHg albo mPAP  $\geq 25$  mmHg i stwierdza się obniżony CI  $< 2$  litrów na minutę na metr kwadratowy<sup>8</sup>.

Diagnostyka różnicowa PH może sprawiać pewne trudności, natomiast niektóre cechy pozwalają na odróżnienie PH w przebiegu chorób płuc od PAH (grupa 1 wg klasyfikacji PH) oraz PH w przebiegu choroby lewego serca (grupa 2) (tabela 1). Należą do nich:

- umiarkowane lub znaczne nieprawidłowości w badaniach czynnościowych płuc, takie jak obniżenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>, *forced expiratory volume in one second*) u chorych z POChP <60% oraz natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*) u chorych z IPF <70%;
- zmiany w badaniach obrazowych typowe dla danej choroby płuc lub charakterystyczne nieprawidłowości w polisomnografii (w przypadku zaburzeń oddychania w czasie snu);
- nieprawidłowości w badaniu spiroergometrycznym (CPET, *cardiopulmonary exercise test*) wskazujące na chorobę płuc: zmniejszona rezerwa oddechowa, wzrost ciśnienia parcjalnego CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) w czasie wysiłku (częste w POChP), prawidłowy puls tlenowy, czyli objętość tlenu pochłoniętego podczas jednego cyklu pracy serca (O<sub>2</sub> pulse);
- co najwyżej umiarkowane PH stwierdzone w badaniu echokardiograficznym lub RHC (mPAP <35 mmHg);
- prawidłowy obraz echokardiograficzny oraz prawidłowe PAWP w RHC (wykluczenie choroby lewego serca)<sup>5</sup>.

Natomiast szczególnie trudna jest diagnostyka różnicowa PH u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc i podejrzeniem ciężkiego PH. Dlatego, zwłaszcza jeżeli rozważa się wykonanie RHC, diagnostyka ta powinna być prowadzona w wyspecjalizowanych ośrodkach, z doświadczeniem w zakresie problematyki i leczenia PH.

## Dwa fenotypy pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego

Wśród pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc i /lub hipoksją można wyodrębnić dwie grupy pacjentów, które różnią się zarówno obrazem klinicznym, jak i wynikami badań: echokardiograficznego, RHC i CPET. U zdecydowanej większości chorych dominują objawy choroby płuc i czynnikiem ograniczającym ich tolerancję wysiłku są przede wszystkim zaburzenia wymiany gazowej w płucach. Największa grupa pacjentów to typ I, o fenotypie „płuczny”. U tych pacjentów wprawdzie stwierdza się przerost RV, ale rzadko dochodzi do RVF, a jej objawy są łagodne. Obserwuje się niewielki wzrost mPAP, ale rzut serca jest prawidłowy, a często nawet zwiększony. Z kolei druga grupa pacjentów, czyli typ II, o fenotypie „naczyniowo-płuczny”, obejmuje niewielki odsetek chorych, np. w POChP jest to 1–5% osób<sup>17,19</sup>. U tych chorych stwierdza się nieproporcjonalnie wysokie PH w stosunku do zmian w badaniach obrazowych i czynnościowych płuc. Obok ciężkiego PH, ze znacznym wzrostem mPAP i PVR, zwraca także uwagę przerost i rozstrzeń RV, obniżona funkcja skurczowa RV i objawy RVF. Komponenta naczyniowa PH u tych chorych (czego wyrazem jest wysoki PVR) wywiera niekorzystny wpływ na RV poprzez zwiększenie jej obciążenia następczego (*afterload*). Dodatkowo może ona także pogarszać wymianę gazową w płucach. Wyrazem tego jest często niewspółmiernie niski, jak na zaawansowanie choroby płuc, współczynnik transferu płucnego dla tlenu węgla. U tych chorych często stwierdza się znacznie obniżony TL<sub>CO</sub> lub zwiększony stosunek FVC do TL<sub>CO</sub> >1,5–1,6.

### Typ I („płuczny”)

W obrazie klinicznym u tych chorych dominuje kaszel, świszczący oddech, obniżona tolerancja wysiłku i zaostrzenia infekcyjne. Bardzo rzadko pacjenci zgłaszają nietypowe bóle w klatce piersiowej, omdlenia lub stany przedomdleniowe w czasie wysiłku. Obraz kliniczny i nasilenie duszności koreluje przede wszystkim z nieprawidłowościami stwierdzanymi w badaniach czynnościowych i obrazowych płuc. Mogą występować obrzęki, jednak zwykle w okresach zaostrzenia choroby. W badaniu przedmiotowym występują głównie nieprawidłowości związane z chorobą płuc, bardzo rzadko objawy RVF. W EKG można stwierdzić przerost RV, czasem odchylenie osi elektrycznej

w prawo (głównie wskutek rozdęcia płuc i obniżenia przepony) lub cechy przeciążenia RV (ujemne załamki T w V1–V3, rzadziej w II, III i aVF). Testy czynnościowe płuc wykazują zrównoważone zmniejszenie FVC i  $TL_{CO}$  ( $FVC\%/TL_{CO} < 1,5-1,6$ ) stabilne w długim okresie obserwacji, często także w okresach zaostrzenia choroby. W badaniu echokardiograficznym stwierdza się przerost RV, czasem niewielkie jej powiększenie, jednak stosunek wymiaru RV do LV nie jest zwiększony (wynosi 0,6–1,0). Funkcja skurczowa RV zwykle jest prawidłowa, a w monitorowaniu funkcji RV przydatna jest ocena ruchu skurczowego pierścienia trójdzielnego (TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*) oraz jego prędkości skurczowej (RV S') techniką dopplera tkankowego. Wartości tych parametrów zwykle są prawidłowe, a jeśli obniżone, to w niewielkim stopniu. Jeżeli możliwe jest zarejestrowanie spektrum TI, to szacowane na tej podstawie sPAP jest podwyższone w niewielkim stopniu (20–40 mmHg)<sup>48</sup>. Rzadko stwierdza się wyższe sPAP, ale nie przekracza ono 55 mmHg. W RHC stwierdza się prawidłowe albo nieznacznie podwyższone mPAP, jest ono wówczas wynikiem zwiększonego CO lub podwyższonego ciśnienia napełniania LV (przy współistnieniu choroby lewego serca).

Thabut i wsp. przeprowadzili badania w dużej grupie chorych z ciężką POChP kwalifikowanych do leczenia operacyjnego lub transplantacji płuc<sup>18</sup>. Mimo zaawansowania POChP u tych pacjentów, w RHC średnie ciśnienie w prawym przedsionku wynosiło 9 mmHg, mPAP 27 mmHg, PVR <3 mmHg/l/min, a CI 3 l/min/m<sup>2</sup>. Podobne wyniki stwierdza się także u większości pacjentów z IPF oraz OSA<sup>36,49</sup>.

### Typ II („naczyniowo-płucny”)

Obraz kliniczny choroby w tej grupie jest odmienny. Nasilenie postępującej duszności wydaje się niewspółmierne do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach obrazowych i czynnościowych płuc. Chorzy zgłaszają także nietypowe wysiłkowe bóle w klatce piersiowej, a czasem także omdlenia lub stany przedomdleniowe indukowane wysiłkiem. Obraz ten jest podobny do spotykanego u pacjentów z PAH lub z CTEPH. W badaniu przedmiotowym zwracają uwagę objawy zmniejszonej perfuzji systemowej (niskie ciśnienie tętnicze, słabo wypełnione tętno), sinica i objawy niewydolności RV. W EKG często stwierdza się dekstrogram, przerost i przeciążenie RV, podobnie jak u pacjentów z PAH. W badaniach czynnościowych płuc zwraca uwagę zwiększony stosunek  $FVC\%/TL_{CO}$  (>1,5–1,6). W badaniu echokardiograficznym, podobnie jak w PAH, stwierdza się znaczne powiększenie i przerost RV, charakterystyczne skurczowe spłaszczenie przegrody międzykomorowej i dysfunkcję skurczową RV, z istotnym obniżeniem TAPSE (<18 mm) i RV S' (<9,5 cm/s)<sup>48</sup>. W CPET, podobnie jak u chorych z fenotypem typu I, obserwuje się ograniczenie rezerwy wentylacyjnej w czasie wysiłku, na co wskazuje m.in. zmniejszenie rezerwy oddechowej (<20%). Ale dodatkowo zwraca uwagę istotne ograniczenie rezerwy sercowej w czasie wysiłku, co nie występuje u osób z fenotypem typu I. W CPET stwierdza się niewielki wzrost ciśnienia skurczowego w czasie wysiłku, niski  $O_2$  pulse, wysoki równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla ( $VE/VCO_2$  slope) oraz niskie wartości ciśnienia końcowowydechowego dla  $CO_2$  (Pet $CO_2$ ), z szybkim spadkiem Pet $CO_2$  stwierdzanym od początku wysiłku<sup>50-52</sup>. W RHC u tych chorych stwierdza się ciężkie PH (mPAP ≥35 mmHg, często >50 mmHg) i znacznie podwyższony PVR (często ≥6 mmHg/l/min<sup>12</sup>). U chorych z RVF i obniżonym CI (<2 l/min/m<sup>2</sup>) wzrost mPAP może być mniejszy (≥25 mmHg).

Wydaje się, że do rozwoju komponentu naczyniowo-płucnego i tym samym PH szczególnie predysponowani są pacjenci z chorobami śródmiąższowymi płuc, zwłaszcza z SA lub ze zmianami śródmiąższowymi w przebiegu sklerodermii. Również niektórzy pacjenci z IPF, a zwłaszcza chorzy z CEPF, mogą prezentować fenotyp typu II, który bardziej przypomina PAH, niż typ I „płucny”, który jest bardziej typowy dla chorego z grupy 3 w klasyfikacji PH<sup>4,5,7,12</sup>.

Należy podkreślić, że diagnostyka PH i odróżnienie fenotypów chorych może być trudne, zwłaszcza wobec częstego „nakładania” się tych cech. Nie można tu opierać się jedynie na ocenie wysokości ciśnienia w PA i konieczne jest przeprowadzenie kompleksowych badań. W praktyce pacjent z przewlekłą chorobą płuc i podejrzeniem ciężkiego PH powinien być skierowany do specjalistycznego ośrodka, w celu kwalifikacji do RHC. Ważne jest, aby taka ocena była przeprowadzona w stabilnym okresie choroby płuc, bowiem każde, nawet niewielkie zaostrzenie może wpływać na uzyskane wyniki. Również jeżeli u chorego z ciężkim PH rozważane jest zastosowanie tzw. celowanego leczenia, decyzja taka powinna być podejmowana w specjalistycznym ośrodku zajmującym się diagnostyką i leczeniem chorych z różnymi postaciami PH.

## Leczenie PH występującego w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji

Leczenie tych chorych obejmuje przede wszystkim optymalizację terapii choroby płuc. U chorych z RVF stosuje się diuretyki. W przypadku znacznej hipoksemii należy rozważyć przewlekłe leczenie tlenem (LTOT, *long-term oxygen therapy*), aczkolwiek wyniki LTOT oceniano prospektywnie jedynie u chorych na POChP. Wskazywano, że LTOT może hamować progresję PH, a nawet powodować niewielkie zmniejszenie mPAP, jeśli jest stosowane >18 godzin na dobę<sup>5,7</sup>. Natomiast brakuje danych na temat wyników LTOT u pacjentów z chorobami śródmiąższowymi płuc.

Od ponad 10 lat jesteśmy świadkami znacznego postępu, jaki dokonał się w leczeniu chorych z PAH (grupa I wg klasyfikacji PH) dzięki wprowadzeniu tzw. terapii celowanej. U tych pacjentów stosowane są leki, które wpływają na trzy szlaki patogenetyczne, które leżą u podłoża PAH: niedobór prostacykliny i/lub tlenku azotu (NO) w śródbłonku tętnic płucnych oraz nadmierne stężenie endoteliny-1 (ET-1). U leczeniu celowanym PAH stosuje się leki naczyniorozszerzające: analogi prostacykliny (epoprostenol, treprostinil, iloprost), inhibitory fosfodiesterazy 5 (sildenafil, tadalafil), riociguat (stymulator śródbłonkowej rozpuszczalnej guanylocyklazy, zwiększający biodostępność NO) oraz leki blokujące receptory dla ET-1 (bosentan, ambrisentan, macitentan).

Od dawna podejmowane są próby zastosowania tych leków u pacjentów z PH w przebiegu choroby płuc, jednak wyniki tych badań są niekonkluzywne, a niektóre leki uznano wręcz za przeciwwskazane w tej grupie chorych (np. riociguat i ambrisentan w IPF)<sup>5</sup>. Jednak trzeba podkreślić znaczną heterogenność tych badań, małą liczbę badań z randomizacją, niewielkie populacje badanych chorych, różne kryteria włączenia (z RHC i bez) i różne oceniane punkty końcowe. Uzyskane wyniki często są niespójne i obecnie nie zaleca się stosowania leczenia celowanego u chorych z PH w przebiegu przewlekłych chorób płuc. Nie oznacza to jednak, że takie leczenie nie może być skuteczne w wybranych przypadkach.

Rozważając leczenie celowane u pacjenta z PH i przewlekłą chorobą płuc, należy wziąć pod uwagę kilka kwestii. Przede wszystkim u chorego musi występować komponent naczyniowy PH (czyli istotnie podwyższony mPAP lub wzrost PVR), prowadzący do wzrostu obciążenia następczego (*afterload*) dla RV. Również konieczne jest wykazanie, że wzrost mPAP i/lub PVR doprowadził do pogorszenia funkcji skurczowej RV oraz że to właśnie dysfunkcja RV jest powodem znacznego ograniczenia tolerancji wysiłku u chorego (ograniczenie rezerwy sercowej w CPET). Kolejnym ważnym elementem jest, aby w wyniku wazodylatacji po zastosowaniu terapii celowanej nie wystąpiły poważne zaburzenia wentylacji względem perfuzji w płucach (*V/Q mismatch*), a w efekcie znaczny spadek saturacji krwi, nieproporcjonalnie do uzyskanego wzrostu CO. Jeżeli nasilenie hipoksji będzie większe niż uzyskany wzrost CO, spowoduje to pogorszenie obwodowej podaży tlenu. Natomiast w przypadku niewielkiego pogorszenia saturacji w odpowiedzi na zastosowane leczenie wazodylatacyjne, wskutek „odbarczenia” RV i poprawy funkcji skurczowej RV, podaż tlenu do tkanek może ulec istotnemu zwiększeniu, dzięki uzyskanemu zwiększeniu CO. Tym samym nie można arbitralnie stwierdzić, że tzw. terapia celowana jest przeciwwskazana u pacjentów z PH

i przewlekłą chorobą płuc. Teoretycznie może ona być skuteczna i przynosić wymierne korzyści kliniczne, ale pod warunkiem, że zostanie zastosowana u chorego z właściwym fenotypem klinicznym. Wówczas, nawet jeśli dojdzie do pewnego *V/Q mismatch* w płucach po zastosowaniu leczenia wazodylatacyjnego, to dzięki zwiększeniu rzutu serca poprawi się transport lepiej utlenowanej mieszanej krwi żyłnej do przestrzeni pęcherzykowo-włośniczkowych płuc. Dodatkowo może dojść do obniżenia ciśnienia w prawym przedsionku, a tym samym do zmniejszenia możliwego przecieku prawo-lewego przez *foramen ovale*. Ostatecznie zrównoważy to wystąpienie *V/Q mismatch* w płucach i będzie skutkować stabilną, czasem nawet lepszą saturacją. Wybór leczenia celowanego również wydaje się mieć znaczenie, gdyż leki stosowane wziewnie (iloprost) oraz sildenafil cechuje mniejsza skłonność do wywoływania poważnej hipoksemii w następstwie wazodylatacji, w porównaniu do blokerów kanałów wapniowych lub dożylnie podawanego epoprostenolu<sup>5,53</sup>. Są przy tym badania, które wskazują, że długoterminowe stosowanie terapii celowanej nie pogarsza parametrów gazometrycznych u chorych z POChP i chorobami śródmiąższowymi płuc<sup>54,55</sup>.

W chwili obecnej, na podstawie wyników dotychczasowych badań, nie zaleca się rutynowego stosowania leczenia celowanego u pacjentów z PH w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji<sup>5</sup>. W wyjątkowych przypadkach, np. u pacjenta o fenotypie naczyniowo-płucnym, decyzja taka powinna być podjęta w wyspospecjalistycznym ośrodku leczenia PH.

## Podsumowanie

Pacjenci z PH w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc lub śródmiąższowej choroby płuc, CPFE lub zaburzeń wentylacji prowadzących do hipoksemii (OSA, zespół hipowentylacji otyłych) należą do trzeciej grupy według współczesnej klasyfikacji PH – „nadciśnienia płucnego w wyniku chorób płuc i/lub hipoksji”. Warunkiem zaliczenia chorych do tej grupy PH jest niewystępowanie innych przyczyn PH, poza przewlekłą chorobą układu oddechowego i/lub hipoksją. Częstość występowania PH w tych schorzeniach może sięgać nawet 90% i zależy od rodzaju choroby płuc, jej zaawansowania, a także kryterium rozpoznawania PH. Ciężkość PH wykazuje często związek z nasileniem choroby płuc. U większości pacjentów w RHC stwierdza się niewielki lub umiarkowany wzrost mPAP (20–34 mmHg). Natomiast u niewielkiego odsetka chorych (<5%) rozpoznaje się ciężkie PH, na co wskazuje mPAP  $\geq 35$  mmHg (lub mPAP  $\geq 25$  mmHg przy obniżonym CI  $< 2$  l/min/m<sup>2</sup>).

Głównym mechanizmem, który prowadzi do rozwoju PH, jest przewlekła hipoksja pęcherzykowa, ale dodatkowy wpływ może mieć hiperkapnia, mechaniczny ucisk kapilar i drobnych tętniczek płucnych wskutek wzrostu ciśnienia w pęcherzykach płucnych oraz zwiększona CO i wzrost lepkości krwi (poliglobulia). Podejrzenie PH powinna nasuwać istotnie obniżona tolerancja wysiłku, nieadekwatnie do stopnia zaawansowania choroby płuc lub zaburzeń oddychania w czasie snu w badaniach czynnościowych oraz obrazowych płuc, występowanie objawów RVF, powiększenie pnia płucnego lub RV w badaniach obrazowych i znaczne obniżenie TL<sub>CO</sub>, nieproporcjonalnie do zmniejszenia FVC lub FEV<sub>1</sub>. Przy podejrzeniu PH podstawowym badaniem przesiewowym jest echokardiografia, przy tym u większości chorych stwierdza się łagodny wzrost sPAP (20–39 mmHg), rzadziej umiarkowany (40–59 mmHg). U pacjentów z sPAP  $\geq 60$  mmHg należy wykonać RHC, które można rozważyć także u niektórych chorych z umiarkowanym zwiększeniem sPAP. Badaniem, które ostatecznie potwierdza rozpoznanie PH, jest RHC, w którym stwierdza się mPAP  $> 20$  mmHg. Badanie to powinno być wykonywane w wyspecjalizowanych ośrodkach zajmujących się diagnostyką i leczeniem chorych z PH o różnej etiologii. W takim ośrodku, po przeprowadzeniu kompleksowych badań (echokardiografia, CPET, RHC), u chorych z ciężkim PH i silnie zaznaczoną komponentą naczyniowo-płucną może być podjęta decyzja o zastosowaniu tzw. leczenia celowanego PH.



## PIŚMIENNICTWO

1. Fishman A. Chronic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis*. 1976;114:775–794.
2. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:833–852.
3. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart*. 2003;89:225–230.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015;46:903–975.
5. Nathan S, Barbera J, Gaine S, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019;53:1801914.
6. Sakao S. Chronic obstructive pulmonary disease and the early stage of cor pulmonale: A perspective in treatment with pulmonary arterial hypertension-approved drugs. *Respir Investig*. 2019;57:325–329.
7. Weitzenblum E, Chaouat A. Cor pulmonale. *Chronic Resp Dis*. 2009;6:177–185.
8. Simonneau G, Montani D, Celermajer D, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801913.
9. Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2001;22:385–391.
10. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:158–164.
11. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131:650–656.
12. Forfia P, Vaidya A, Wieggers S. Pulmonary heart disease: The heart-lung interaction and its impact on patient phenotypes. *Pulm Circ*. 2013;3:5–19.
13. Roberts W, Shafiq A, Grayburn P, et al. Clinical and morphologic features of acute, subacute and chronic cor pulmonale (pulmonary heart disease). *Am J Cardiol*. 2015;115:697–703.
14. Wilkinson M, Langhorne CA, Heath D, et al. A pathophysiological study of 10 cases of hypoxic cor pulmonale. *Q J Med*. 1988;66:65–85.
15. Magee F, Wright J, et al. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1988;43:183–189.
16. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumol Alergol Pol*. 2013;81:390–398.
17. Chaouat A, Bugnet A, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:189–194.
18. Thabut G, Dauriat G, Stern J, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced POCHP candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005;127:1531–1536.
19. Scharf S, Iqbal M, Keller C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:314–322.
20. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:219–224.
21. Budev MM, Arroliga AC, Wiedemann HP, et al. Cor pulmonale: an overview. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003;24:233–244.
22. Seeger W, Adir Y, Barberà J, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D109–D116.
23. Wells J, Washko G, Han M, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of POCHP. *N Engl J Med*. 2012;367:913–921.
24. Medrek S, Sharafkhaneh A, Spiegelman A, et al. Admission for POCHP Exacerbation Is Associated with the Clinical Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Results from a Retrospective Longitudinal Study of a Veteran Population. *COPD*. 2017;14:484–489.
25. Shorr A, Wainright J, Cors C, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*. 2007;30:715–721.
26. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2013;85:456–463.
27. Raghu G, Nathan S, Behr J, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J*. 2015;46:1370–1377.
28. Judge E, Fabre A, Adamali H, et al. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;40:93–100.
29. Hoepfer M, Behr J, Held M, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLoS One*. 2015;10:e0141911.

30. Cottin V, Nunes H, Brillet P, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26:586–593.
31. Mura M, Zompatori M, Pacilli AM, et al. The presence of emphysema further impairs physiologic function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care*. 2006;51:257–265.
32. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010;35:105–111.
33. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136:10–15.
34. Ismail K, Roberts K, Manning P, et al. OSA and pulmonary hypertension: time for a new look. *Chest*. 2015;147:847–861.
35. Minai O, Ricaurte B, Kaw R, et al. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 2009;104:1300–1306.
36. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest*. 1996;109:380–386.
37. Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest*. 2001;120:369–376.
38. Pérez de Llano L, Golpe R, Ortiz Piquer M, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest*. 2005;128:587–594.
39. Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein R. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:218–225.
40. Masa J, Pépin J, Borel J, et al. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev*. 2019;28:180097.
41. Shorr A, Helman D, Davies D, et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2005;25:783–788.
42. Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax*. 2006;61:68–74.
43. Boucly A, Cottin V, Nunes H, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50:1–11.
44. Baudouin SV. Oedema and cor pulmonale revisited. *Thorax*. 1997;52:401–402.
45. Corson N, Armato S, Labby Z, et al. CT-based pulmonary artery measurements for the assessment of pulmonary hypertension. *Acta Radiol*. 2014;21:523–530.
46. Alkukhun L, Wang X, Ahmed M, et al. Non-invasive screening for pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2016;117:65–72.
47. Greiner S, Jud A, Aurich M, et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3: e001103.
48. Gilewski W, Sinkiewicz W. Znaczenie rokownicze wybranych parametrów echokardiograficznych w ciężkiej skurczowej niewydolności serca. *Folia Cardiologica*. 2017;12:362–370.
49. Patel N, Lederer D, Borczuk A, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;132:998–1006.
50. Gläser S, Noga O, Koch B, et al. Impact of pulmonary hypertension on gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009;103:317–324.
51. Szmit S, Achramowicz A, Balsam P i wsp. Wysiłkowy końcowowydechowy PetCO<sub>2</sub> u osób z chorobami serca i płuc. *Kardiologia Pol*. 2009;6:70–76.
52. Boutou A, Pitsiou G, Trigonis I, et al. Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: the effect of pulmonary hypertension. *Respirology*. 2011;16:451–458.
53. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:600–607.
54. Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:166–174.
55. Prins K, Duval S, Markowitz J, et al. Chronic use of PAH-specific therapy in World Health Organization Group III Pulmonary Hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Pulm Circ*. 2017;7:145–155.

---

## CZĘŚĆ II

# Trudności diagnostyczne u chorych obciążonych schorzeniami układów krążenia i oddechowego

---



# Najczęstsze przyczyny i diagnostyka różnicowa duszności

Ewa Jassem, Marcin Gruchała

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Duszność to częsty objaw towarzyszący chorobom układu oddychania i krążenia
- W diagnostyce różnicowej duszności najważniejszym elementem wydaje się ocena nagłości i ciężkości objawu
- W przypadkach nagłych szybkie i właściwe rozpoznanie połączone z trafną oceną stanu zagrożenia życia może się przekładać na poprawę rokowania
- W przypadku przewlekłej duszności należy pamiętać, że zwłaszcza u starszych osób występuje z reguły więcej niż jedna przyczyna wstępowania tego objawu

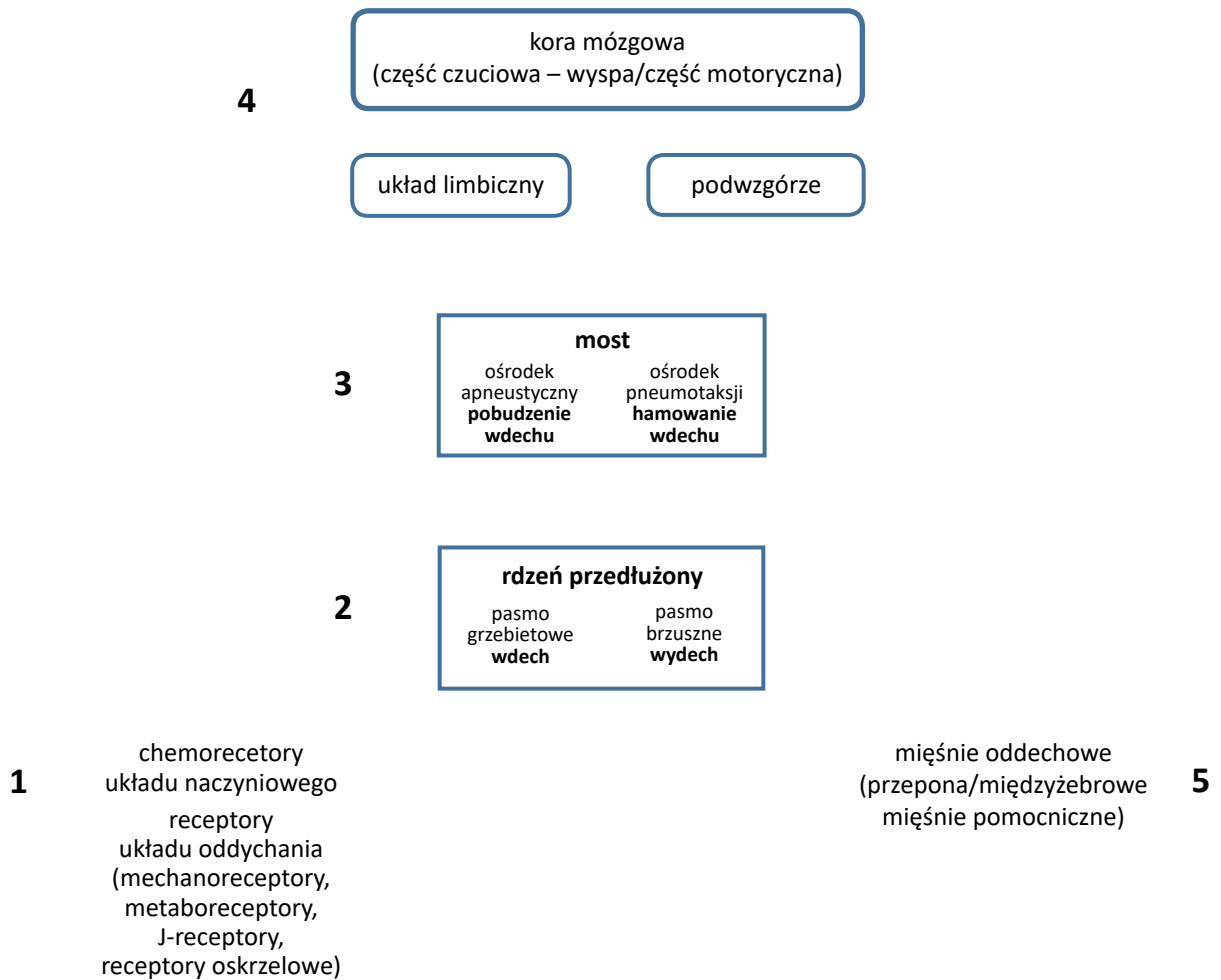
## Wprowadzenie

Duszność definiuje się jako subiektywne odczucie trudności w oddychaniu. Najczęściej chorzy opisują duszność jako „brak oddechu”, „utrudnienie w zaczerpnięciu powietrza”, „ściskanie w klatce piersiowej” lub „odczucie braku powietrza”. Poczucie duszności jest efektem wielu złożonych czynników, jakkolwiek zasadniczym mechanizmem jest zaburzenie fizjologicznego odruchu oddechu. Centralne ośrodki nerwowe odpowiedzialne za oddychanie znajdują się w rdzeniu przedłużonym. Grupa neuronów położonych grzbietowo odpowiada za odruch wdechu, podczas gdy brzuszna część – za odruch wydechu. Modulowanie częstości i głębokości oddechów odbywa się na poziomie mostu, przy czym ośrodek pneumatyczny (PRG, *pneumotaxic center*, *pontine respiratory group*) znajdujący się w przednio-bocznej części hamuje wdechy, natomiast ośrodek apneustyczny – wydłuża i przyspiesza oddychanie. W prawidłowych warunkach ośrodek wdechu pobudza mięśnie wdechowe około 16 razy na minutę, podczas, gdy ośrodek pneumatyczny hamuje wdech na ok. 1–2 sekund, umożliwiając aktywację ośrodka wydechowego. „Bramkowanie” oddechu odbywa się pod wpływem szeregu impulsów nerwowych i chemicznych „monitorujących” zapotrzebowanie na tlen i stężenie CO<sub>2</sub>. Przykładem może być przyspieszenie i pogłębienie oddechu podczas wysiłku fizycznego<sup>1</sup>. Odruch ten jest efektem pobudzenia mechanoreceptorów

znajdujących się w górnych i dolnych drogach oddychania, śródmiąższu płuc i w ścianie klatki piersiowej oraz przekazywania impulsów z chemoreceptorów. Mechanoreceptory w ciągłym trybie monitorują rozszerzenie płuc i klatki piersiowej, przekrój dróg oddychania, siłę skurczu oraz rozciągnięcie mięśni oddechowych. Natomiast obwodowe chemoreceptory umieszczone są w naczyniach krwionośnych (ciałka szyjne – w rozwidleniu tętnicy szyjnej wspólnej, ciałka aortalne – na łuku tętnicy głównej). Te receptory są wrażliwe przede wszystkim na zmiany parcjalego ciśnienia tlenu we krwi oraz – w mniejszym stopniu – na zmiany pH. Impulsy przekazywane są odpowiednio drogą nerwu językowo-gardłowego (n.X) i nerwu błędnego (n.IX). Z kolei zmiany pH i zawartość dwutlenku węgla we krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym pobudzają bezpośrednio chemoreceptory ośrodkowe, których duża liczba znajduje się w brzusznej części pnia mózgu<sup>1</sup>. Rytmiczne odruchy wdechu i wydechu podlegają modulacji przez korę mózgową – świadomej, umożliwiającą celowe zatrzymanie lub przyspieszenie oddychania, i nieświadomej – na przykład podczas mówienia, śmiechu, kaszlu czy zdmuchiwania świecy. Za modulację oddechu w tych przypadkach odpowiada przede wszystkim kora ruchowa, która zapoczątkowuje drogę efektorową do mięśni oddechowych. Impulsy, podobnie jak przy nieświadomym oddechu, przekazywane są drogą efektorową za pomocą nerwu błędnego, przeponowego i nerwów międzyżebrowych. Należy jednak pamiętać, że w przypadku narastania zmian biochemicznych we krwi, oddychanie odruchowe dominuje nad oddychaniem kontrolowanym świadomie, dzięki czemu niemożliwe jest świadome zatrzymanie oddechu zagrażające życiu. Dwa ośrodki – podwzgórze i układ limbiczny – mogą istotnie wpływać na odczucie duszności podczas oddychania. Na przykład podczas niebezpieczeństwa lub emocjonalnego stresu podwzgórze może stymulować przyspieszenie oddechów, przygotowując organizm do odparcia zagrożenia. Wykazano, że sygnały z ośrodków w rdzeniu przedłużonym kierowane są do kory poprzez układ limbiczny odpowiedzialny za powstawanie emocji. Te badania mogą tłumaczyć pojawienie się nagłej duszności u chorego na astmę, który uświadamia sobie, że nie ma przy sobie leku tzw. ratunkowego, czyli szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Badania z użyciem rezonansu magnetycznego wykazały, że duszność powoduje także pobudzenie wyspy, obszaru również będącego źródłem emocji, ale także integrującego impulsy i biorącego udział w mechanizmach poznawczych<sup>2</sup>. Te regiony decydują zapewne o różnym odczuwaniu duszności przez poszczególnych chorych. Podsumowując, duszność jest wynikiem zaburzenia „koła sygnałowego”, którego efektem jest rytm i nasilenie oddychania. Te zaburzenia drogą układu limbicznego i podwzgórza przekazywane są do kory jako odczucie dyskomfortu w oddychaniu i/lub braku powietrza (rycina 1).

## Najczęstsze przyczyny duszności

Przyczyny duszności można podzielić na nagłe i przewlekłe (odpowiednio – tabela 1 i 2). W praktyce różnicowanie powinno objąć nagłe przyczyny duszności, zaostrzenie przewlekłych chorób przebiegających z dusznością oraz duszność związaną z zaawansowaniem przewlekłych chorób, na przykład POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc), idiopatyczne zwłóknienie płuc (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) lub przewlekłej niewydolności krążenia (CHF, *chronic heart failure*). Należy pamiętać, że w wielu przypadkach – dotyczy to zwłaszcza starszych chorych – duszność może mieć kilka przyczyn (na przykład chory na CHF może dodatkowo mieć zatorowość płucną lub porażenie przepony w przebiegu raka płuca). Schorzenia przebiegające z dusznością najczęściej dotyczą chorób układu oddychania i krążenia, nieco rzadziej chorób naczyń i chorób neurologicznych. Zaburzenia metaboliczne (np. kwasica metaboliczna) i zatrucia (np. tlenkiem węgla) także mogą przebiegać z dusznością.



**Rycina 1.** Uproszczony schemat regulacji oddychania.

1. Obwodowe receptory. Automatyzm oddychania reguluje się na drodze bodźców przekazywanych z chemoreceptorów ciałek szyjnych i aorty reagujących na zmniejszenie zawartości tlenu we krwi i zmniejszenie pH oraz z mechanoreceptorów dróg oddychania, mięszu płuc i klatki piersiowej przesyłających informacje na temat rozciągnięcia i wypełnienia klatki piersiowej. Dodatkowo J-receptory (juxta kapilarne) są wrażliwe na obrzęk przestrzeni śródmiąższowej, a metaboreceptory (ergoreceptory) znajdujące się w mięśniach poprzecznie prążkowanych wspierających oddychanie reagują na zwiększenie stężenia metabolitów, między innymi kwasu mlekowego i jonów wodorowych, zwłaszcza podczas wysiłku. Receptory występujące w błonie śluzowej oskrzeli, głównie o budowie kanałów jonowych, przekazują informacje na temat temperatury wdychanego powietrza, zanieczyszczeń mechanicznych i chemicznych, a także stanu zapalnego. Impulsy z sieci receptorów przekazywane są drogą głównie nerwu błędnego, ale także językowo-gardłowego, do ośrodków regulacji oddychania.
2. Rdzeń przedłużony. Ośrodkowa część regulacji automatycznego oddychania.
3. Most. Ośrodek apneustyczny pobudza ośrodek wdechowy, wydłuża i pogłębia wdechy, podczas gdy ośrodek pneumotaksji (pneumotaksyczny) cyklicznie hamuje ośrodek wdechowy w rdzeniu przedłużonym, co pozwala zachować rytm oddychania. Pobudzenie ośrodka pneumotaksji zmniejsza objętość oddechową (TV, *tidal volume*).
4. Ośrodki podkorowe i korowe. Biorą udział w świadomym regulowaniu oddechu oraz w powstawaniu emocji towarzyszących oddychaniu, najpewniej także poczuciu duszności.
5. Zaczerpnienie powietrza (wdech) jest możliwe dzięki zasysaniu powietrza do dróg oddychania pod wpływem skurczu przepony i mięśni międzyżebrowych i, w efekcie uniesienia żeber oraz rozszerzenia klatki piersiowej, wytworzenia ujemnego ciśnienia.

**Tabela 1.** Częste przyczyny nagłej duszności

Układ oddychania	Układ sercowo-naczyniowy	Alergie	Inne przyczyny
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zapalenie krtani/obrzęk okolicy podgłośnia</li> <li>• Zapalenie oskrzeli</li> <li>• Zapalenie płuc</li> <li>• ARDS/ALI</li> <li>• Odma opłucnej</li> <li>• Wysięk w opłucnej</li> <li>• Ciało obce</li> <li>• Porażenie przepony</li> <li>• Zaostrzenie POChP</li> <li>• Ostra niewydolność oddychania z innych przyczyn</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostry zespół wieńcowy</li> <li>• Zaostrzenie CHF</li> <li>• Napadowe zaburzenia rytmu serca</li> <li>• Obrzęk płuc</li> <li>• Tamponada serca</li> <li>• Zatorowość płucna</li> <li>• Rozwarstwienie aorty</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaostrzenie astmy</li> <li>• Obrzęk Quinckiego</li> <li>• Anafilaksja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Napad paniki oddechowej</li> <li>• Złamanie żeber, uraz klatki piersiowej</li> <li>• Kwasica metaboliczna</li> <li>• Zatrucie tlenkiem węgla</li> <li>• Zatrucie lekami</li> <li>• Przełom tarczycowy</li> </ul>

ALI (*acute lung injury*) – ostre uszkodzenie płuc, ARDS (*adult respiratory distress syndrome*) – zespół ostrej niewydolności oddychania dorosłych, CHF (*chronic heart failure*) – przewlekła niewydolność serca, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

**Tabela 2.** Częste przyczyny przewlekłej duszności

Układ oddychania	Układ naczyniowo-sercowy	Nowotwory	Inne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przewlekłe zapalenie płuc</li> <li>• Choroby śródmiąższowe</li> <li>• Zaawansowana POChP</li> <li>• Ciężka astma</li> <li>• Przewlekły wysięk opłucnej</li> <li>• Krwawienie pęcherzykowe</li> <li>• Przewlekła niewydolność oddychania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie płucne</li> <li>• Wady serca</li> <li>• CHF</li> <li>• Zaawansowana choroba wieńcowa</li> <li>• Utrwalone zaburzenia rytmu serca</li> <li>• Wady serca z przeciekiem</li> <li>• Zapalenie osierdzia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak płuca</li> <li>• Międzybłoniak opłucnej</li> <li>• Chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze</li> <li>• Przerzuty nowotworowe</li> <li>• Zespoły paranowotworowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przewlekła niewydolność nerek</li> <li>• Neurologiczne przyczyny (SLA, SM, miastenia)</li> <li>• Niedokrwistość</li> <li>• Zaawansowane przewlekłe choroby</li> <li>• Otyłość</li> <li>• Kyfoskolioza</li> <li>• Depresja/lęk</li> </ul>

CHF (*chronic heart failure*) – przewlekła niewydolność serca, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, SLA (*sclerosis lateralis amiotrophica*) – stwardnienie zanikowe boczne, SM (*sclerosis multiplex*) – stwardnienie rozsiane

## Różnicowanie

### Wywiad i badanie przedmiotowe

Różnicowanie duszności ma istotne znaczenie dla odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Służą temu dane z wywiadu dotyczące okoliczności wystąpienia objawu (nagle/podstępnie), nasilenia (duszność spoczynkowa/wysiłkowa) i charakteru (duszność ciągła/napadowa) oraz czynników wyzwalających lub zaostrzających duszność. Istotne są także towarzyszące objawy, takie jak kaszel, ból w klatce piersiowej, gorączka, odkrztuszanie wydzieliny (jej wygląd) lub krwi oraz słyszalne świsty lub rżenia czy też konieczność przyjęcia określonej pozycji ciała (np. *orthopnoe*). Istotną wskazówką dotyczącą przyczyny duszności mogą być obwodowe obrzęki oraz bladeść powłok i spojówek. Nagłe zmiany skórne (pokrzywka, *rush*, obrzęk) w połączeniu z nagłą dusznością mogą wskazywać na anafilaksję. Pomocne w określeniu przyczyny duszności może okazać się pytanie o dotychczasowe choroby (np. chory z rozpoznaniem choroby wieńcowej może mieć jej



zaostrenie), uczulenia (np. narażenie na alergen może być przyczyną napadu duszności) oraz przyjmowane leki (np. przyjmowanie dużych dawek steroidów może nasunąć podejrzenie zatorowości płucnej lub zakażenia układu oddychania). Dane dotyczące przebytych chorób i pobytów w szpitalu także mogą ułatwić różnicowanie w niektórych przypadkach (np. wcześniejsze kilkukrotne leczenie z powodu odmy opłucnej w okresie 72 godzin od miesiączki – rozpoznanie tzw. odmy miesiączkowej czy wcześniejsze zachorowanie na gripę lub COVID-19, które mogą w następstwie spowodować zapalenie mięśnia sercowego). Nie można pominąć narażenia na szkodliwe substancje, takie jak dym tytoniowy, pyły, środki chemiczne i cząstki organiczne. W ostatnich latach znaczenia nabrało narażenie na substancje narkotyczne (zwłaszcza przyjmowane drogą inhalacji) oraz elektroniczne bezdymne systemy podgrzewające tytoń, (IQOS, *I quit ordinary smoking*).

W każdym przypadku duszności badanie przedmiotowe powinno obejmować określenie parametrów życiowych, takich jak liczba oddechów (oraz zaangażowanie mięśni oddechowych), tętno, ciśnienie krwi, temperatura ciała oraz wysycenie krwi tlenem (saturacja). Ważnych wskazówek może dostarczyć zabarwienie powłok (bladość, sinica) oraz objawy zaburzenia świadomości. Poza dokładnym przedmiotowym badaniem całego ciała szczególną uwagę należy zwrócić na układ oddychania (m.in. używanie mięśni oddechowych, trudności w mówieniu, nieprawidłowości w budowie klatki piersiowej) i krążenia (*orthopnoe*, obrzęki kończyn dolnych). Przy osłuchiwaniu zaniepokojenie powinno budzić całkowite zniesienie lub znaczące ściszenie szmeru oddechowego, a także świsty i rżenia lub opłucnowe tarcie. Podczas osłuchiwania serca natomiast należy zwrócić uwagę na znaczące ściszenie tonów serca, puls paradoksalny, a także zaburzenia rytmu serca i szmery dodatkowe, które powinny być zawsze szczegółowo ocenione i uzupełnione dodatkowymi badaniami (tabela 3). Przy różnicowaniu nagłej duszności należy także sprawdzić, czy jest to objaw wynikający z pojawienia się nowego schorzenia, czy też jest wynikiem zaostrzenia przewlekłej choroby (np. POChP lub CHF).

**Tabela 3.** Objawy „alarmowe” mogące wskazywać na zagrożenie życia

- Zwiększona liczba oddechów (powyżej 40/min)
- Saturacja mierzona za pomocą pulsoksymetru mniejsza niż 92%
- Hipotonia
- Splątanie/zaburzenia neurologiczne
- Sinica lub nasilona bladość powłok
- Stridor
- Zniesienie szmerów oddechowych – tzw. ciche płuca przy nasilonym wysiłku oddechowym lub jednostronny brak szmerów oddechowych
- Niestabilna hemodynamicznie arytmia
- Znaczące ściszenie tonów serca z niskim woltażem w EKG

W codziennej praktyce niekiedy pomija się opukiwanie i ocenę drżenia głosowego, podczas gdy za pomocą osłuchiwania, opukiwania i oceny drżenia głosowego z dużym prawdopodobieństwem można podejrzewać odmę, wysięk opłucnej lub zapalenie płuc (tabela 4).

**Tabela 4.** Różnicowanie wybranych chorób układu oddychania podczas badania przedmiotowego

Jednostka	Osluchiwanie	Opukiwanie	Drzenie głosowe
Odma opłucnej	Zniesiony/ostabiony szmer oddechowy	Wzmoczony odgłos	Zniesione/ostabione
Wysięk opłucnej	Zniesiony/ostabiony szmer oddechowy	Ostabiony odgłos	Zniesione/ostabione
Zapalenia płuc	Zniesiony/ostabiony szmer oddechowy; rżenia, świsty	Ostabiony odgłos	Wzmoczone

W oddziałach ratunkowych coraz powszechniejsze staje się użycie aparatu ultrasonograficznego (USG) do szybkiej oceny ściany klatki piersiowej i opłucnej. Od kilku lat wprowadza się protokół badania o akronimie BLUE (*bedside lung usg inemergency*), a także protokół LUCUS (*lung and cardiac ultrasound*) do różnicowania zaostrzenia CHF<sup>3-4</sup>. Jakkolwiek warto podkreślić, że zalecenia dotyczące zastosowania USG do oceny układu oddychania są oparte na relatywnie niedużej liczbie badań<sup>5</sup>.

## Nagła duszność

Nagła duszność jest zawsze objawem alarmującym. Na oddziałach ratunkowych chorzy zgłaszający się z powodu duszności stanowią od 5% do 13%<sup>6</sup>. W pierwszej kolejności należy ocenić ryzyko bezpośredniego zagrożenia życia, stabilność hemodynamiczną i konieczność intubacji lub leczenia tlenem. Ważna jest ocena drożności dróg oddychania pod kątem obecności ciała obcego oraz ocena neurologiczna. Do najczęstszych przyczyn nagłej duszności należy zatorowość płucna, zapalenie płuc, odma opłucnej, a także zaostrzenie astmy, POChP, choroby wieńcowej, CHF oraz zaburzenia rytmu. Z reguły dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe pozwala ukierunkować zakres badań (tabela 5). Badanie przeprowadzone na oddziale ratunkowym wśród 100 chorych, którzy zgłosili się z powodu duszności wykazało, że u 43% wiązała się ona z zaburzeniami ze strony układu krążenia, u 29% – z innymi przyczynami (zaostrzenie POChP, zatorowość płucna, ARDS), a u pozostałych 28% występowały zarówno „sercowe”, jak i „niesercowe” przyczyny łącznie<sup>7</sup>. W innym badaniu największą grupę stanowili chorzy na choroby układu oddychania (54,5%), drugą grupę zaś – chorzy na choroby układu krążenia (22%). U 22% rozpoznano inną przyczynę niż choroby oddechowo-krążeniowe, a niemal u 3% chorych nie ustalono diagnozy<sup>6</sup>. Szczególną uwagę należy zwrócić na chorych, u których współistnieją choroby układu oddychania i krążenia oraz inne schorzenia, które potencjalnie mogą pogarszać przebieg choroby.

**Tabela 5.** Zalecane badania przy podejrzeniu wybranych przyczyn nagłej duszności (na podstawie<sup>8-14</sup>)

Podejrzenie	Wskazane badania dodatkowe
Zatorowość płucna	Ocena prawdopodobieństwa, EKG, rkz, d-dimery, angio-CT tętnicy płucnej (CTPA, <i>computed tomography pulmonary angiogram</i> ) <sup>1</sup> , echo serca, doppler żył głębokich kończyn dolnych
Zapalenie płuc	CRP, prokalcytonina, rkz, pulsoksymetria, morfologia z rozmazem, RTG klatki piersiowej lub niskodawkowe CT klatki piersiowej (LDCT, <i>low dose CT</i> ), aląt, aspat, bilirubina, mocznik, kreatynina, sód, potas, badanie bakteriologiczne płwociny <sup>2</sup>
Odma opłucnej	pulsoksymetria/rkz, USG/RTG/CT klatki piersiowej
Wysięk opłucnej	USG/RTG klatki piersiowej
Zaburzenia rytmu serca	EKG <sup>3</sup> , echo serca
Ostry zespół wieńcowy <sup>4</sup>	EKG, echo serca, wysokoczuła troponina w pierwszej i drugiej godzinie, koronarografia lub CT naczyń wieńcowych, ew. BNP
Zaostrzenie CHF	NT-proBNP/BNP, echo serca
Zaostrzenie POChP	Pulsoksymetria/rkz, CRP, morfologia, EKG, RTG klatki piersiowej

<sup>1</sup> Lub scyntygrafia perfuzyjno-wentylacyjna planarna lub tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*), lub angiografia płucna.

<sup>2</sup> Różnicowanie przyczyny zapalenia płuc może wymagać określenia antygenu *Streptococcus pn* lub *Legionella pn* w moczu, badań serologicznych, PCR, a także w kierunku obecności prątków gruźlicy, grzybów lub *Pneumocystis jiroveci*.

<sup>3</sup> Zaleca się udokumentowanie migotania przedsionków w powierzchniowym EKG, ponadto pełną ocenę układu sercowo-naczyniowego, w tym dokładny wywiad i badanie laboratoryjne oraz ocenę zaawansowania chorób współistniejących.

<sup>4</sup> Ostry zespół wieńcowy obejmuje trzy kliniczne sytuacje – zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST elevation myocardial infarction*), zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST elevation myocardial infarction*) oraz niestabilną chorobę wieńcową.

Aląt (*alanine aminotransferase*) – aminotransferaza alaninowa, Aspat (*aspartate aminotransferase*) – aminotransferaza asparagino-wa, BNP (*B-type natriuretic peptide*) – peptyd natriuretyczny typu B, CHF (*chronic heart failure*) – przewlekła niewydolność serca,

NT pro-BNP (*N-terminal pro-hormone BNP*) – N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B, CTPA (*computed tomography pulmonary angiogram*) – angio-TK tętnic płucnych, LDCT (*low dose computed tomography*) – niskodawkowa tomografia komputerowa, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, Rkz – równowaga kwasowo-zasadowa

Wśród badań najczęściej wykonywanych w celu różnicowania przyczyny duszności wymienia się RTG klatki piersiowej (i inne obrazowe badania klatki piersiowej), EKG, morfologię, troponiny, CRP (tabela 6).

**Tabela 6.** Badania dodatkowe w częstszych przyczynach duszności (na podstawie<sup>6)</sup>)

Badanie dodatkowe	Różnicowanie
RTG klatki piersiowej (inne badania obrazowe)	Zapalenie płuc, sepsa, odma opłucnej, wysięk opłucnej
EKG/echo serca	Ostry zespół wieńcowy, zaburzenia rytmu, blok serca, zaostrenie niewydolności krążenia, ocena wydolności serca
Morfologia	Niedokrwistość, zapalenie
CRP	Zapalenie płuc, sepsa
D-dimery	Zatorowość płucna
CTPA	Zatorowość płucna
Troponiny	Ostry zespół wieńcowy, zatorowość płucna
ProBNP-NT/BNP	Zaostrenie niewydolności serca
USG klatki piersiowej	Odma opłucnej, wysięk opłucnej
Koronarografia	Ostry zespół wieńcowy
Pulsoksymetria/Rkz	Ocena wydolności oddychania

BNP (*B-type natriuretic peptide*) – peptyd natriuretyczny typu B, CTPA (*computed tomography pulmonary angiogram*) – angio-TK tętnic płucnych, NT pro-BNP (*N-terminal pro-hormone BNP*) – N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B, Rkz – równowaga kwasowo-zasadowa.

### **Przewlekła duszność**

Przewlekła duszność jest istotnym problemem epidemiologicznym. W ostatnio opublikowanym australijskim badaniu, w którym wzięło udział ponad 10 000 osób, klinicznie istotną duszność (tj. „idę wolniej niż osoby w moim wieku” lub „muszę odpocząć, kiedy idę własnym rytmem”) stwierdzono u 9,5% badanych<sup>15</sup>. Podobnie jak w nagłej duszności, główną przyczynę objawu stanowią choroby układu oddychania i sercowo-naczyniowego (tabela 2), przy czym zwłaszcza u starszych chorych przewlekła duszność ma więcej niż jedną przyczynę. Przykładem może być częste współwystępowanie POChP i CHF<sup>16</sup>.

Szczegółowy wywiad i badanie przedmiotowe są niezbędne do różnicowania i zaplanowania badań dodatkowych. Na przykład taki objaw jak krwioplucie może nasunąć podejrzenie raka płuca, ziarniniakowych chorób naczyń z zajęciem układu oddychania, grzybniaka kropidlakowego lub alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej (ABPA, *allergic bronchopulmonary aspergillosis*). Jednocześnie, w zależności od klinicznego kontekstu, krwioplucie może skierować podejrzenia w kierunku wady mitralnej serca, zwężenia żył oskrzelowych (np. u chorych po ablacji) czy powłok po leczeniu przeciwzakrzepowym (tabela 7). Niedawno opublikowane włoskie badanie wykazało, że wśród najczęstszych przyczyn krwiopłucia znalazł się rak płuca (19%), zapalenie płuc i ropień (18%), rozstrzenie (15%), ostre zapalenie oskrzeli (14%) i gruźlica (5%)<sup>17</sup>.

**Tabela 7.** Najczęstsze przyczyny krwawienia z układu oddechania

Płucne	Sercowo-naczyniowe	Inne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zakażenia oskrzeli</li> <li>• Zakażenia płuc</li> <li>• Swoiste (gruźlica) zakażenie układu oddechania</li> <li>• Ropień płuca</li> <li>• Przetoka oskrzelowo-przetykowa</li> <li>• Ziarniniakowe zapalenia naczyń</li> <li>• Rozstrzenie oskrzeli/ mukowiscydoza</li> <li>• Grzybniak</li> <li>• Rak płuca</li> <li>• Rakowiak</li> <li>• Gruczolak oskrzeli</li> <li>• Hemosyderoza płucna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zatorowość płucna</li> <li>• Mitralna wada serca</li> <li>• Zwężenie żył oskrzelowych</li> <li>• Malformacje naczyniowe</li> <li>• Nadciśnienie płucne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwkrzepliwe</li> <li>• Małopłytkowość</li> <li>• Uraz</li> <li>• Jatrogenne/pobieranie wycinków</li> <li>• Ciało obce</li> <li>• Zespół Goodpasture'a</li> <li>• Inhalowanie kokainy lub innych środków odurzających</li> <li>• Endometrioza</li> </ul>

U większości chorych, u których występuje przewlekła duszność, należy wykonać badanie obrazowe płuc w celu wykluczenia bądź potwierdzenia zmian w płucach, przy czym klasyczne badanie radiologiczne klatki piersiowej zawsze powinno się składać z dwóch komponentów – badania tylno-przedniego i bocznego. W wielu przypadkach wykrycie zmian w klasycznej radiofotografii wymaga bardziej szczegółowego obrazowania za pomocą badania tomokomputerowego o wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*) (choroby śródmiąższowe) lub CT z kontrastem (rak płuca). Wyrycie zmian w płucach u osób starszych z wywiadem długoletniego palenia tytoniu nie powinno skłaniać do rezygnacji z oceny układu sercowo-naczyniowego z uwzględnieniem przynajmniej pomiaru ciśnienia tętniczego krwi i EKG oraz, w razie potrzeby, badania echokardiograficznego serca, automatycznego 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi lub 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera. Wielu chorych może wymagać oceny wydolności układu oddechania i krążenia. Służą temu badania spirometryczne, ergospirometria (CPET, *cardiopulmonary exercise test*), test wysiłkowy i 6-minutowego chodu (6MWT, *six minute walk test*). W wybranych przypadkach stosuje się badanie dyfuzyjnej pojemności dla tlenu węgla (zwłaszcza przy podejrzeniu chorób przebiegających z zajęciem śródmiąższu) i bodypletyzmografię, a w przypadku saturacji mierzonej za pomocą pulsoksymetru mniejszej niż 92% – badania gazometrycznego krwi tętniczej. Z kolei chorzy, u których podejrzewa się chorobą wieńcową, wymagają koronarografii lub CT tętnic wieńcowych. Zmiany zapalne w sercu (np. w przebiegu powikłań po zakażeniach wirusowych, w sarkoidozie lub zapaleniu naczyń) mogą być uwidocznione w rezonansie magnetycznym serca. W części przypadków wykrycie takich zmian musi być potwierdzone biopsją. Biopsji mogą wymagać także zmiany w płucach. W przypadku raka płuca materiał uzyskuje się najczęściej drogą biopsji przez ścianę klatki piersiowej, bronchoskopii (często z użyciem systemu EBUS, *endobronchial ultrasound*). Warto pamiętać, że rozwój terapii celowanych oraz immunoterapii w raku płuca wymusza w wielu przypadkach stosowanie igieł o szerszym świetle w celu uzyskania większej ilości materiału biologicznego umożliwiającej przeprowadzenie badań molekularnych i immunohistochemicznych. Bronchoskopia daje także możliwość wykonania badań bakteriologicznych (np. w kierunku bakterii, grzybów, prątków gruźlicy, *Pneumocystis carini*) i cytologicznych (np. ocena obecności komórek piankowatych, hemosyderofagów). W wielu ośrodkach dostępne są tzw. multipleksy umożliwiające ocenę obecności szeregu patogenów (m.in. SARS-CoV-2, grypy i in.) z zastosowaniem badania PCR.

Wybór dodatkowych badań powinien zawsze opierać się na różnicowaniu przeprowadzonym za pomocą wywiadu i badania przedmiotowego, tylko wtedy uzyskuje się potwierdzenie rozpoznania bez wykonywania niepotrzebnych badań.

## Ocena duszności – nasilenie, wpływ na codzienne funkcjonowanie chorego

Istotnym elementem badania jest ocena nasilenia duszności. Pozwala ona lepiej ocenić stan chorego i jego ograniczenia związane z chorobą. Jest ponadto niezbędną częścią monitorowania duszności. Chorzy nie zawsze trafnie potrafią ocenić jej natężenie. Przy przewlekłym utrzymującym się objawie część chorych w ogóle nie „rejestruje” ograniczeń związanych z dusznością, za pojawienie się objawu uznając dopiero zaostrzenie choroby. Dodatkowo duszność jest istotnym samodzielnym czynnikiem rokowniczym. Do oceny duszności stosuje się liczne skale i kwestionariusze. Do najpopularniejszych w codziennej praktyce należą skale wizualno-numeryczne VAS (*visual analog scale*) VAS i NRS (*numerical rating scale*) lub skala Likerta. Są one proste i powtarzalne, a jednocześnie zrozumiałe dla większości chorych. Co ważne – w przypadku starszych chorych – nie wymagają zastosowania okularów. Zarówno w pneumonologii, jak i w kardiologii stosuje się chętnie skale zdolności do wysiłku, takie jak mMRC (*modified Medical Research Council*) lub NYHA (*New York Heart Association*). Z reguły uzupełnia się tę ocenę o 6MWT i CPET. W codziennym życiu są także skale swoiste dla danej choroby, na przykład CAT (*COPD assessment test*) dla POChP czy K-BILD (*Kings' brief interstitial lung disease*) dla chorób śródmiąższowych. W próbach klinicznych i badaniach naukowych dodatkowo stosuje się rozbudowane kwestionariusze, których celem jest ocena natężenia objawu i jego wpływu na codzienne funkcjonowanie chorego oraz na jakość życia. Do najpopularniejszych należą SGRQ (*Saint George respiratory questionnaire*) stosowany w przewlekłych chorobach płuc, choć pierwotnie był wprowadzony do oceny jakości życia chorych na POChP.

## PIŚMIENNICTWO

1. Sharma S, Hashmi MF, Badireddy M. Dyspnea at exertion. 2021; StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
2. Burki NK, Lee L-Y. Mechanisms of dyspnea. *Chest*. 2010;138:1196–1201.
3. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest*. 2008;134:117–125.
4. Russell FM, Ehrman RR, Cosby K, et al. Diagnosing acute heart failure in patients with undifferentiated dyspnea: a lung and cardiac ultrasound (LuCUS) protocol. *Acad Emerg Med*. 2015;22:182–91.
5. Laursen CB, Clive A, Hallifax R, et al. European Respiratory Society statement on thoracic ultrasound. *Eur Respir J*. 2021; 57:2001519.
6. Kelly AM, Keijzers G, Klim S, et al. An Observational Study of Dyspnea in Emergency Departments: The Asia, Australia, and New Zealand Dyspnea in Emergency Departments Study (AANZDEM). *Acad Emerg Med*. 2017;24:328–336.
7. Guttikonda SNR, Vadapalli K. Approach to undifferentiated dyspnea in emergency department: aids in rapid clinical decision-making. *Int J Emerg Med*. 2018;11:21.
8. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej przygotowane we współpracy z European Respiratory Society (2019). *Kardiol Pol*. 2020;2.
9. Metlay PJ, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e45–e67.
10. Hooper C, Maskell N, BTS audit team. British Thoracic Society national pleural procedures audit 2010. *Thorax*. 2011;66:636–637.
11. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373–498.
12. Tschopp JM, Bintcliffe O, Astoul P, et al. ERS task force statement: diagnosis and treatment of primary spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J*. 2015;46:321–335.

13. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.
14. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289–1367.
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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;37:2129–2200.
16. Poulos LM, Ampon RD, Currow DC, et al. Prevalence and burden of breathlessness in Australian adults: The National Breathlessness Survey—a cross-sectional web-based population survey. *Respirology*. 2021;26:768–775.
17. Mondoni M, Carlucci P, Job S, et al. Observational multicentre study on the epidemiology of haemoptysis. *Eur Respir J*. 2018;51:1701813.
18. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:24–36.

---

# Interpretacja wyników elektrokardiograficznego testu wysiłkowego u pacjentów ze schorzeniami układu oddechowego

Adam Grzybowski

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Do prawidłowego wykorzystania elektrokardiograficznej próby wysiłkowej (ExT, *exercise test*) w diagnostyce choroby wieńcowej konieczna jest znajomość wyjściowego ryzyka pacjenta, spoczynkowego EKG oraz schorzeń towarzyszących
- U pacjenta ze schorzeniem układu oddechowego technika wykonania ExT oraz kryteria wyniku pozytywnego badania są takie same jak w przypadku innych chorych
- Przed skierowaniem na ExT pacjenta obciążonego chorobą układu oddechowego wskazana jest optymalizacja stanu klinicznego, a w niektórych przypadkach rozważenie protokołów o łagodniejszym narastaniu obciążenia
- Spowolnione zmniejszanie się częstości rytmu serca podczas fazy *recovery* ExT jest silnym predyktorem ryzyka zgonu u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc

## Wprowadzenie

Spośród badań służących do oceny rezerwy wieńcowej elektrokardiograficzna próba wysiłkowa (ExT, *exercise test*), pomimo swoich licznych ograniczeń, pozostaje najczęściej stosowaną metodą diagnostyczną i prognostyczną w chorobie wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*) w naszym kraju<sup>1,2</sup>. Z uwagi na wspomniane ograniczenia w procesie planowania diagnostyki niezbędna jest znajomość wyjściowego prawdopodobieństwa CAD, obecności schorzeń towarzyszących oraz zapisu spoczynkowego elektrokardiogramu u każdego pacjenta kierowanego na ExT. Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa nie jest badaniem dla wszystkich z podejrzeniem CAD<sup>1,2</sup>. Wykonywanie tego badania w niektórych grupach chorych jest niemożliwe, bezcelowe lub wręcz niewskazane. Ograniczenia ogólne ExT przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.** Ograniczenia elektrokardiograficznej próby wysiłkowej jako metody diagnostyczno-prognostycznej<sup>1,2</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niska czułość testu w zakresie diagnostyki CAD (23–100%, średnio 68%)</li> <li>• Niska specyficzność testu dla rozpoznania CAD (17–100%, średnio 77%)</li> <li>• Konieczność uwzględnienia wyjściowego prawdopodobieństwa CAD w podejmowaniu decyzji o samym wykonaniu badania, jak i o postępowaniu po wyniku</li> <li>• Mniejsza czułość, swoistość, a tym samym wartość predykcyjna u kobiet</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zupełna niediagnostyczność elektrokardiogramów wysiłkowych w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>– spoczynkowych obniżenia odcinka ST o 1 mm</li> <li>– bloku lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB)</li> <li>– stymulacji komór</li> <li>– zespołu Wolf-Parkinson-White</li> </ul> </li> <li>• Niższa specyficzność elektrokardiogramów wysiłkowych w przypadku przerostu mięśnia lewej komory, stosowania glikozydów naporstnicy, niedokrwistości i hipokaliemii</li> <li>• Niższa czułość elektrokardiogramów wysiłkowych w przypadku niskiego woltażu zapisu EKG</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak możliwości wykonania badania u pacjentów z chorobami narządu ruchu oraz innymi schorzeniami ograniczającymi mobilność</li> <li>• Zmniejszona wartość predykcyjna badania we wszystkich stanach predysponujących do szybkiego uzyskania limitu tętna (np. nadczynność tarczycy)</li> </ul>

CAD (*coronary artery disease*) – choroba wieńcowa, LBBB (*left bundle branch block*) – blok lewej odnogi pęczka Hisa

Obecność schorzenia pulmonologicznego, w szczególności przebiegającego z hipoksją, nadciśnieniem płucnym lub systemowym oraz zaburzeniami rytmu, stanowi dodatkowe utrudnienie w przeprowadzeniu oraz interpretacji wyniku ExT.

## Przeprowadzenie elektrokardiograficznej próby wysiłkowej u pacjenta obciążonego schorzeniami układu oddechowego

### Wskazania i przeciwwskazania

W trakcie kwalifikacji pacjenta ze schorzeniem układu oddechowego do ExT, poza uwzględnieniem standardowych dla tej metody ograniczeń przedstawionych w tabeli 1, należy również uwzględnić rodzaj i stopień jego zaawansowania. Z całą pewnością nie należy kierować na ExT pacjentów wymagających okresowej lub stałej tlenoterapii, pacjentów z dusznością spoczynkową, pacjentów niezdolnych do wykonania wysiłku o obciążeniu 50W, 3,4 MET (powolny spacer po płaskim terenie), z dusznością MRC = 4 (*Medical Research Council*) w skali nasilenia duszności oraz pacjentów ze spoczynkową częstością rytmu serca powyżej 130/min. W tej grupie pacjentów w przypadku wskazań do diagnostyki choroby wieńcowej zdecydowanie preferowane są metody nieobciążeniowe. U pacjentów z astmą wysiłkową lub w przypadku innych przeciwwskazań do wysiłku preferować należy inne badania obciążeniowe na przykład echokardiograficzną próbę dobutaminową. Liczne dane z literatury wskazują, że w pozostałych grupach pacjentów ze schorzeniem pulmonologicznym wykonanie ExT jest bezpieczne<sup>1,2</sup>. Wątpliwości budzi wykonywanie ExT u pacjentów z cechami przerostu prawej komory w spoczynkowym EKG, ponieważ specyficzność zmian w wysiłkowym EKG może być niższa. Kierując na ExT chorych na POChP, u których amplituda wszystkich załamków EKG zwykle jest niższa, należy mieć świadomość, że może się to wiązać z mniejszą czułością badania w zakresie diagnostyki CAD.



### **Technika wykonania**

Technika wykonania badania u pacjenta pulmonologicznego w zakresie miejsc przyłożenia elektrod, zastosowanego protokołu narastania obciążenia, sekwencji pomiarów ciśnienia tętniczego, kryteriów przerwania obciążenia, kryteriów wyniku dodatniego próby, długości obserwacji w fazie odpoczynku (*recovery*) nie różni się od badania u „rutynowego” pacjenta. U pacjentów z ograniczoną tolerancją wysiłku wskutek schorzenia pulmonologicznego rozważyć należy jednakże zastosowanie protokołu badania z mniej szybkim narastaniem obciążenia na przykład zmodyfikowanego protokołu Bruce’a<sup>1,2</sup>. Istotne jest optymalne farmakologiczne przygotowanie pulmonologiczne przed badaniem. Należy unikać wykonywania ExT podczas zaostrzeń schorzenia pulmonologicznego. Zasadne wydaje się przeprowadzenie konsultacji pulmonologicznej przed planowanym badaniem wysiłkowym celem optymalizacji terapii, zwłaszcza w POChP i astmie oskrzelowej.

Nie ma jednoznacznych danych, aby u pacjentów pulmonologicznych preferować cykloergometr rowerowy w stosunku do bieżni, jednakże u pacjentów z bardziej zaawansowanym schorzeniem pulmonologicznym cykloergometr może okazać się bezpieczniejszym narzędziem z uwagi na mniejsze ryzyko urazu podczas ewentualnego zasłabnięcia lub omdlenia.

### **Interpretacja wyniku badania**

W opisie wyniku i interpretacji wyniku ExT wykonywanej u pacjenta pulmonologicznego stosujemy te same kryteria jak w przypadku innych pacjentów. Interpretacja wyniku często bywa trudniejsza niż w przypadku pacjenta bez obciążeń pulmonologicznych. Większe trudności interpretacyjne ExT u pacjenta ze schorzeniem pulmonologicznym wynikają między innymi ze zwykle gorszej tolerancji wysiłku, szybszego osiągnięcia limitu tętna, tendencji do reakcji hipertensyjnej i hiperchronotropowej oraz częściej występujących odchylen w spoczynkowym EKG oraz częstych dolegliwości podczas wysiłku w mniejszym lub większym stopniu zbliżonych swoim charakterem do dławicy.

Wysiłkowe dolegliwości zlokalizowane w klatce piersiowej podczas ExT u pacjentów ze schorzeniem pulmonologicznym, których pacjent nie opisuje wyraźnie jako ból, rzadziej wskazują na CAD niż w przypadku pacjentów bez obciążeń pulmonologicznych<sup>5-7</sup>.

U pacjentów z cechami przerostu prawej komory w spoczynkowym EKG specyficzność zmian w wysiłkowym EKG może być niższa. Należy to mieć na uwadze zwłaszcza w przypadku prób dodatnich jedynie elektrokardiograficznie przy nieobecności dławicy. U tych chorych ryzyko występowania istotnej stenozы w dużych tętnicach wieńcowych, zwłaszcza przy niewysokim jej prawdopodobieństwie ocenianym już przed testem, jest niewielkie.

U chorych na POChP, u których występuje niska amplituda wszystkich załameków w EKG czułość wysiłkowych obniżen ST w zakresie diagnostyki CAD jest niska<sup>6,7</sup>.

### **Wartość prognostyczna próby wysiłkowej w wybranych chorobach układu oddechowego**

Dane z literatury wskazują, że ExT, podobnie jak i inne obciążeniowe metody diagnostyczne (np. ergospirometria), mogą być wartościowymi metodami oceny ryzyka zgonu, jak i ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia schorzenia pulmonologicznego. Odchylenia typowe dla niedokrwienia w zapisie wysiłkowego i spoczynkowego EKG korelują z ryzykiem zgonu nie tylko w grupie chorych kardiologicznych, ale również w grupie bez rozpoznanego schorzenia kardiologicznego. Wystąpienie wysiłkowych obniżen odcinka ST lub komorowych zaburzeń rytmu serca

w sposób istotny koreluje z ryzykiem zgonu oraz hospitalizacji w idiopatycznym zwłóknieniu płuc (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*)<sup>3-5</sup>.

Znaczenie w ocenie ryzyka zgonu u chorych na POChP ma szybkość powrotu częstości rytmu serca (*heart rate recovery*) obserwowana podczas ExT. Spowolniony spadek częstości rytmu serca po wysiłku, czyli spadek o 14 lub mniej w ciągu pierwszej minuty okresu odpoczynku po wysiłku, jest silnym predyktorem ryzyka zgonu. Wyniki badań wskazują na współistniejącą u tych chorych dysfunkcję układu autonomicznego<sup>5-7</sup>.

## PIŚMIENNICTWO

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407–477.
2. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guidelines for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:e44–e164.
3. Vainshelboim B, Dobin G, Myers J, et al. Safety of exertional desaturation in idiopathic pulmonary fibrosis: An electrocardiography study. *Clin Respir J*. 2018;12:2426–2432.
4. Goudis CA, Konstantinidis AK, Ntalas IV, Korantzopoulos P. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cardiol*. 2015;199:264–273.
5. Lacasse M, Maltais F, Poirier P, et al. Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2005;99:877–886.
6. Nilsson U, Blomberg A, Johansson B, et al. Ischemic ECG abnormalities are associated with an increased risk for death among subjects with COPD, also among those without known heart disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2507–2514.
7. Ichikawa A, Matsumura Y, Ohnishi H, et al. Identification of electrocardiographic values that indicate chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung*. 2016;45:359–362.

# Badanie echokardiograficzne u pacjentów z chorobami układu oddechowego

Rafał Gałąska

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Echokardiograficzna ocena pacjentów z chorobami płuc jest nieodłącznie związana z oceną funkcji prawej komory (RV, *right ventricle*)
- Kluczem do prawidłowej oceny funkcji RV jest ocena ilościowa w oparciu o uznane parametry
- Poza tradycyjnymi parametrami do oceny funkcji RV stosujemy nowe techniki echokardiograficzne, takie jak badanie odkształcenia mięśnia metodą dopplerowską i techniką śledzenia markerów akustycznych
- Orientacyjne, wzrokowe wykrywanie dysfunkcji RV charakteryzuje się wysoką, przekraczającą 90% czułością i wysoką negatywną wartością predykcyjną, ale posiada stosunkowo niską swoistość i dodatnią wartość predykcyjną

## Wprowadzenie

Echokardiograficzna ocena pacjentów z chorobami płuc jest nieodłącznie związana z oceną funkcji prawej komory (RV, *right ventricle*), która jest „piętą achillesową” badania echokardiograficznego. Przez długi czas funkcja RV uchodziła za niezbyt istotną w globalnej czynności serca jako pompy i generowania przepływu krwi w krążeniu dużym, a głównym parametrem określającym sprawność tej pompy jako całości była frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricle ejection fraction*). Ocena funkcji RV pozostawała niedoceniona ze względu na brak zrozumienia jej roli w funkcjonowaniu serca. Rola RV musi być jednak istotna chociażby ze względu na fakt, że tłoczy ona taką samą ilość krwi jak lewa komora (LV, *left ventricle*). Uzyskanie takiej samej objętości wyrzutowej jak w LV wymaga tylko 25% pracy LV ze względu na niski opór naczyniowy w krążeniu płucnym, dlatego mięsień RV jest dużo cieńszy w porównaniu z LV<sup>1</sup>. Dodatkowymi czynnikami opóźniającymi wypracowanie powszechnie używanego standardu oceny funkcji RV jest także jej skomplikowany kształt oraz gorsza jakość obrazowania, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną

chorobą płuc. Złotym standardem obrazowania RV w celu oceny wielkości i funkcji jest rezonans magnetyczny serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*), tak jak złotym standardem pomiaru ciśnienia w prawym sercu jest cewnikowanie serca (RHC, *right heart catheterization*). Niemniej to przy pomocy badania echokardiograficznego ocenia się wstępnie serce u pacjentów z chorobami płuc i u większości z nich jest to jedyne badanie wykonywane w tym celu. W codziennej praktyce wykorzystuje się badanie dwuwymiarowe, które w zależności od dostępności może być uzupełnione o badanie trójwymiarowe. Ponadto do oceny funkcji RV stosujemy nowe techniki echokardiograficzne, takie jak badanie odkształcenia metodą dopplerowską i techniką śledzenia markerów akustycznych, które umożliwiają wiarygodną i powtarzalną ocenę funkcji RV<sup>1-2</sup>.

## Pomiar wielkości RV

W następstwie wielu chorób płuc przebiegających z utrudnieniem przepływu przez krążenie płucne może dochodzić do powiększenia jam prawego serca. Izolowane powiększenie RV wymaga różnicowania z innymi niż płucne przyczynami, takimi jak wady serca z przeciekiem lewo-prawym, niedomykalność zastawki trójdzielnej, wady zastawki tętnicy płucnej, arytmogenna dysplazja RV, tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) czy zawał RV. Ze względu na kształt ocena wielkości RV w dwuwymiarowym badaniu echokardiograficznym jest trudna. Kształt ten uniemożliwia zastosowanie uproszczonego geometrycznego modelu do pomiaru objętości na podstawie badania dwuwymiarowego, tak jak w przypadku LV. Podstawowym ocenianym parametrem jest pomiar szerokości drogi napływu RV (RVIT, *right ventricle inflow tract*) w koniuszkowej projekcji 4-jamowej. Warto ten pomiar uzupełnić o szerokość RV na poziomie segmentów środkowych, pomiar długiej osi RV oraz pomiar szerokości drogi odpływu RV (RVOT, *right ventricle outflow tract*) w projekcji przymostkowej krótkiej w części proksymalnej oraz dystalnej.

## Poszerzenie prawego przedsionka

Poszerzenie prawego przedsionka (RA, *right atrium*) jest objawem przeciążenia objętościowego i/lub ciśnieniowego. Wzrost ciśnienia w RA jest zwykle objawem pogorszenia funkcji RV i ma znaczenie prognostyczne. Zgodnie z zaleceniami wskazane jest szacowanie objętości RA metodą *area-length* lub sumacji dysków na podstawie rejestracji w jednej projekcji – koniuszkowej cztero-jamowej<sup>3</sup>. W praktyce klinicznej dużo częściej stosuje się pomiar powierzchni przedsionka w tej samej projekcji. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczące diagnostyki i leczenia nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*) wskazują, że zwiększona powierzchnia RA (RAA, *right atrium area*)  $>18 \text{ cm}^2$  jest echokardiograficznym objawem zwiększenia ciśnienia w RV<sup>4</sup>.

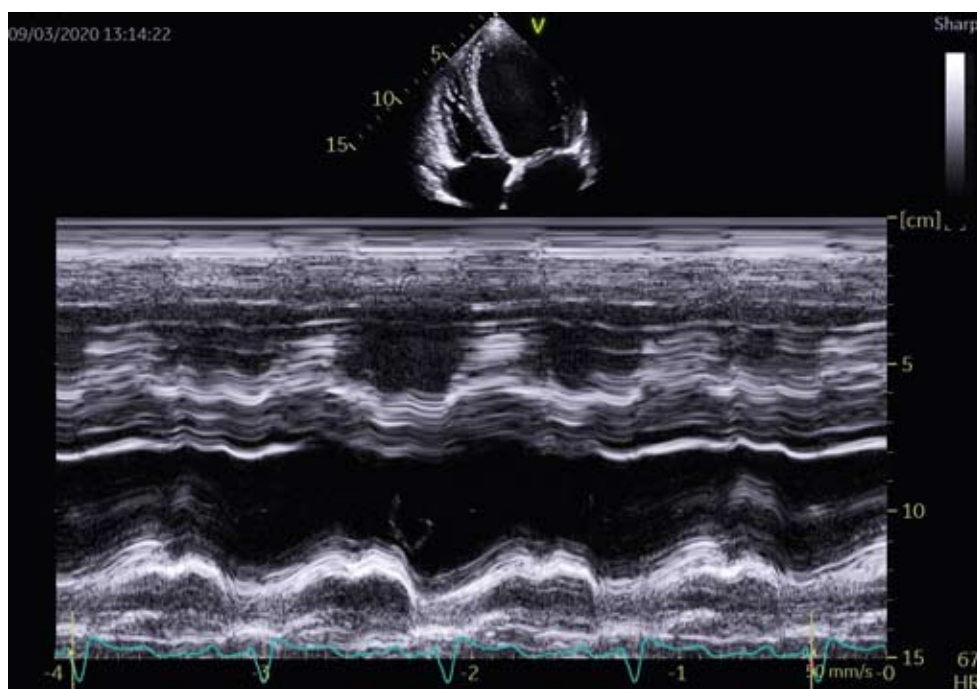
## Ocena funkcji RV

Podczas analizy funkcji RV bardzo ważne jest rejestrowanie obrazów w projekcji zmodyfikowanej dla RV, a nie w klasycznej projekcji cztero-jamowej. Parametry funkcji RV uzyskiwane w tych projekcjach różnią się od siebie istotnie<sup>5</sup>. Niezależnie od zastosowanej metody kluczem do prawidłowej oceny funkcji RV jest ocena ilościowa w oparciu o uznane parametry. Wykrywanie szacunkowe („na oko”) dysfunkcji RV ma wysoką czułość i wysoką negatywną wartość predykcyjną przekraczającą 90%, ale swoistość na poziomie 50% i dodatnią wartość predykcyjną na poziomie 65%, co oznacza, że w grupie 100 osób bez dysfunkcji RV u 50 osób zdiagnozujemy dysfunkcję

RV, której w istocie nie ma<sup>6</sup>. Innymi słowy subiektywnie wykryta bez pomiarów ilościowych dysfunkcja RV często nie znajduje odzwierciedlenia w badaniu CMR. Jeszcze większe niezgodności obserwowano przy próbie oceny szacunkowej stopnia dysfunkcji RV. W czteropunktowej skali funkcji (prawidłowa, łagodnie obniżona, umiarkowanie obniżona, znacznie obniżona) u 52% badających obserwowano niską zgodność z badaniem CMR. Oceniając trafność diagnostyczną prostych parametrów echokardiograficznych w wykrywaniu dysfunkcji RV, tylko ocena przy pomocy skurczowej prędkości ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej obrazowana metodą dopplera tkankowego miała trafność na poziomie oceny szacunkowej. Pozostałe metody wypadły lepiej, przy czym najlepszy wynik (100%) obserwowano dla amplitudy skurczowej ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej (TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*). Poniżej przedstawiono parametry echokardiograficzne najczęściej używane do oceny RV.

### ***Amplituda skurczowego ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej w obrazowaniu M-mode***

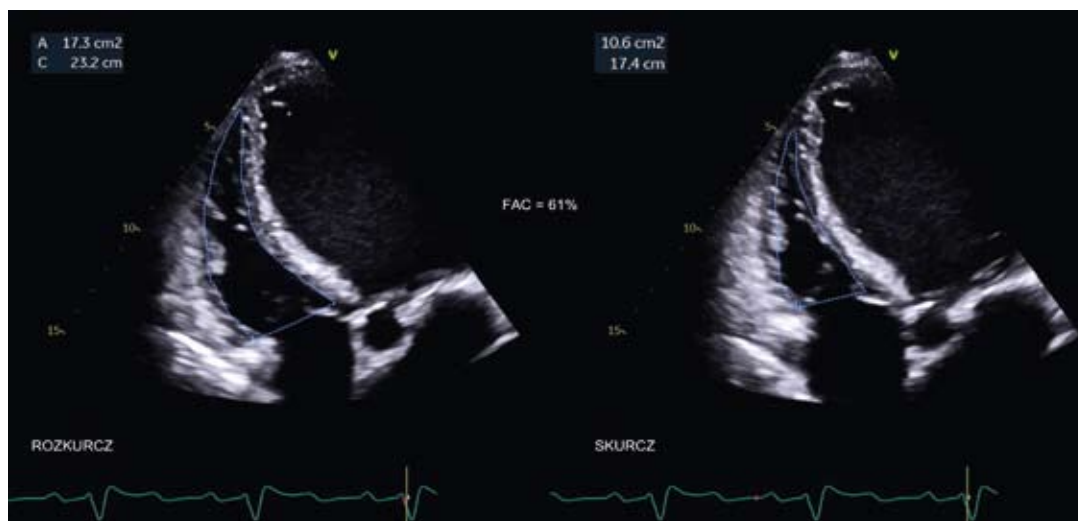
To bardzo często używany oraz łatwy do rejestracji parametr funkcji skurczowej RV (rycina 1). Pomimo faktu, iż jest miarą głównie funkcji podłużnej, wykazano dobrą korelację TAPSE z parametrami globalnej funkcji RV, jak i frakcją wyrzutową RV wyliczoną przy pomocy metody radioizotopowej. Wartości poniżej 17 mm wskazują na istotną dysfunkcję RV. Podczas rejestracji należy zwrócić uwagę, aby ruch bocznego brzegu pierścienia zastawki trójdzielnej odbywał się równolegle do prostej wyznaczonej przez ustawioną bramkę trybu M-mode.



**Rycina 1.** Amplituda skurczowego ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej w obrazowaniu M-mode.

### ***Procentowa zmiana pola powierzchni RV – RV 2D-FAC (fractional area change)***

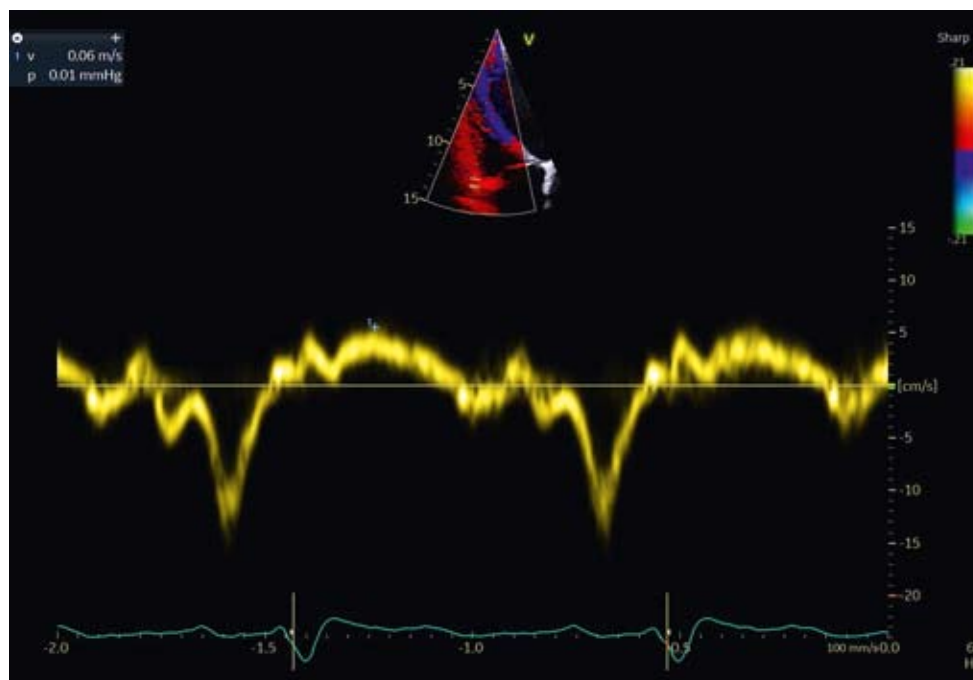
Określa procentowe zmniejszenie powierzchni RV podczas skurczu w projekcji koniuszkowej czterojamowej (rycina 2) i jest pochodną funkcji podłużnej oraz okrężnej RV. Wykazano dobrą korelację parametru z frakcją wyrzutową RV obliczoną przy pomocy CMR. Wartość mniejsza niż 35% wskazuje na dysfunkcję skurczową RV.



**Rycina 2.** Procentowa zmiana pola powierzchni RV.

### **Skurczowa prędkość ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej obrazowana metodą dopplera tkankowego – TDI S' (tissue doppler imaging)**

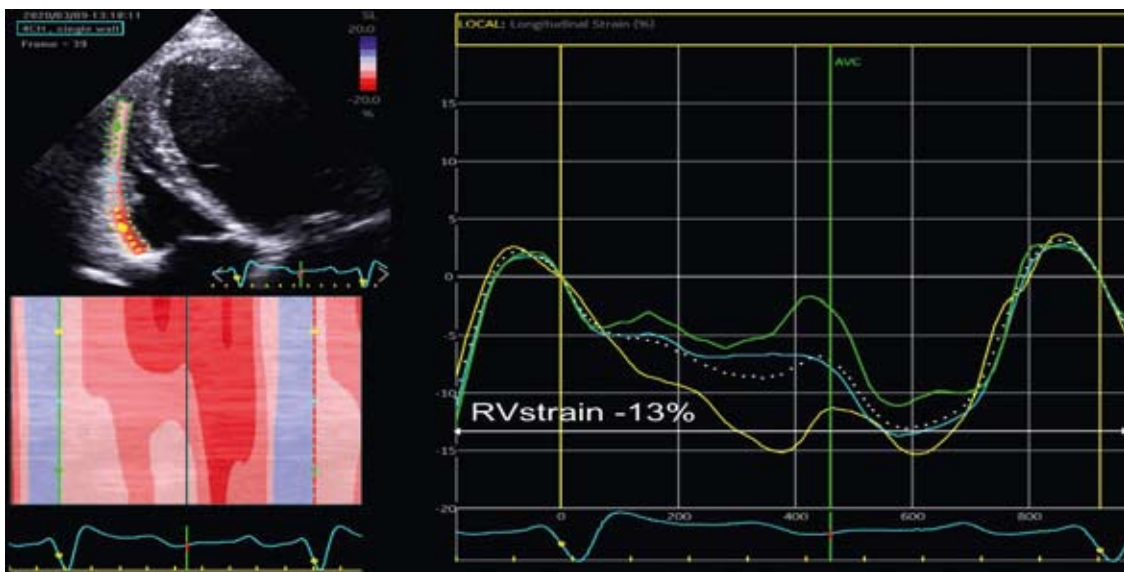
To kolejny często używany, łatwy do rejestracji parametr funkcji skurczowej RV (rycina 3). Określa prędkość ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej. Podobnie jak TAPSE, jest miarą głównie funkcji podłużnej. Pomiar TDI S' był walidowany w ocenie funkcji RV przez porównanie z pomiarem frakcji wyrzutowej obliczonej za pomocą metody radioizotopowej. Wartość poniżej 9,5 cm/s wskazuje na dysfunkcję skurczową RV i ma wartość prognostyczną.



**Rycina 3.** Skurczowa prędkość ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej zarejestrowana metodą dopplera tkankowego.

### ***Odształcenie i tempo odkształcenia mięśnia prawej komory (strain i strain rate)***

Odształcenie podłużne wolnej ściany RV jest miarą podłużnego skracania od podstawy serca do koniuszka. Tempo odkształcania odzwierciedla czas tego skracania. W stosunku do innych parametrów odkształcenie jest parametrem bardziej zależnym od kurczliwości mięśnia, a mniej zależnym od ruchu całego serca. Można go oszacować, używając dopplera tkankowego lub wykorzystując technikę śledzenia markerów akustycznych w badaniu 2D (rycina 4). Niewątpliwą zaletą tej drugiej metody jest niezależność od kąta pomiędzy kierunkiem, w którym odbywa się analiza, a kierunkiem ruchu serca. Wspólnym zaletami obu metod jest dobra powtarzalność oraz nieduża trudność uzyskania pomiaru. Wartości odkształcenia powyżej -20% dla wolnej ściany RV uznajemy za nieprawidłowe.

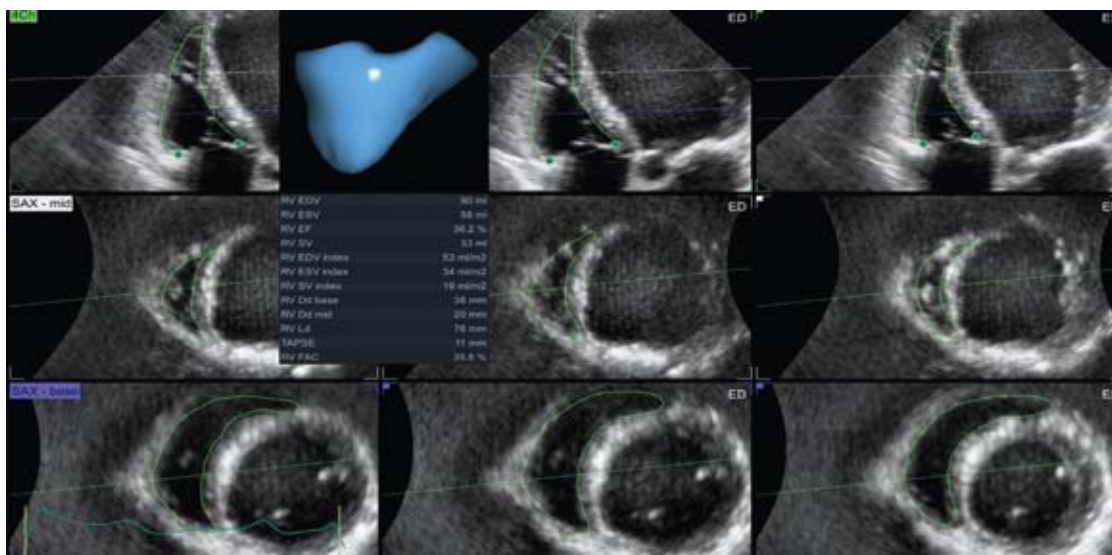


**Rycina 4.** Pomiar odkształcenia podłużnego wolnej ściany RV techniką śledzenia markerów akustycznych.

### ***Pomiar objętości RV w oparciu o obrazowanie trójwymiarowe (RV 3D-EF)***

Jest pomiarem odzwierciedlającym globalną funkcję skurczową. Niewątpliwą zaletą tego pomiaru jest niezależność od uproszczenia związanego ze stosowaniem modelu geometrycznego. Jest ponadto jedynym pomiarem echokardiograficznym funkcji skurczowej, który uwzględnia jednocześnie drogę napływu, odpływu oraz koniuszkowy obszar RV (rycina 5). Parametr ten był porównywany i walidowany w stosunku do wartości frakcji wyrzutowej obliczonej przy pomocy CMR. Ma też istotne wady, do których należą duża zależność od jakości obrazu, dodatkowy koszt związany z koniecznością posiadania sprzętu i oprogramowania do akwizycji i obróbki obrazów 3D oraz duże doświadczenie w rejestracji takich obrazów. W warunkach optymalnych pacjent powinien mieć także miarowy rytm przydatny w celu poprawy rozdzielczości czasowej. Parametr może być wykorzystywany do oceny funkcji RV po zabiegach kardiochirurgicznych, kiedy miary funkcji podłużnej RV nie odzwierciedlają dobrze funkcji skurczowej. Wartość prawidłowa wynosi >45%.

Każda z powyżej opisanych technik pomiaru funkcji RV ma swoje ograniczenia dotyczące zależności od wypełnienia RV, rozmiaru oraz kurczliwości mięśnia RV, dlatego zalecane jest stosowanie kilku technik w celu optymalizacji diagnostyki zaburzeń funkcji RV<sup>7</sup>.



**Rycina 5.** Pomiar objętości RV w oparciu o echokardiograficzne obrazowanie 3D.

## Zmiany w badaniu echokardiograficznym w przebiegu wybranych chorób płuc

Choroby płuc mogą prowadzić do rozwoju patologicznych zmian w sercu. Zmiany te mają charakter kompensacyjny do zmian zachodzących w krążeniu płucnym. Objawy ze strony układu krążenia będące następstwem chorób płuc były w starszej literaturze określane mianem „serca płucnego”. Pojęcie po raz pierwszy wprowadzone w 1931 roku a obecnie coraz rzadziej stosowane, dobrze odzwierciedla ono bliski anatomiczny i funkcjonalny związek serca i płuc<sup>8</sup>.

### *Przewlekła obturacyjna choroba płuc*

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest chorobą wynikającą z zaburzeń przepływu powietrza w oskrzelach. Hipoksja towarzysząca POChP wpływa na zmiany w krążeniu płucnym oraz wtórnie na funkcję serca. Naczynia tworzące krążenie płucne różnią się od tętnic krążenia systemowego dużo cieńszą warstwą środkową ściany naczynia, dzięki czemu mają większą zdolność do rozszerzenia i akumulacji objętości wewnątrznaczyniowej na przykład podczas wzrostu rzutu serca spowodowanego wysiłkiem<sup>8</sup>. W trakcie obciążenia krążenie płucne reaguje wyraźnie mniejszym wzrostem oporu naczyniowego w porównaniu z krążeniem systemowym. Hipoksja u chorych na POChP prowadzi do wzrostu oporu w krążeniu płucnym na skutek wazokonstrykcji. Przy długo trwającej hipoksji dochodzi do przebudowy ściany naczyń i trwałego wzrostu oporu płucnego<sup>9</sup>. Ostatnie badania pokazują, że zmiany w krążeniu płucnym i jamach prawego serca rozwijają się już we wczesnej fazie POChP, nawet u pacjentów z PaO<sub>2</sub> powyżej 60 mmHg<sup>9</sup>. Diagnoza skutków tych zmian, takich jak rozwój „serca płucnego”, następuje w praktyce klinicznej dużo później, bo dopiero na etapie istotnego wzrostu ciśnienia płucnego w spoczynku stwierdzanego zwykle za pomocą badania echokardiograficznego. Inne zmiany, które obserwowane są u chorych na POChP, to poszerzenie jam prawego serca oraz przerost mięśnia RV. Obserwowane są one nawet u pacjentów bez rozwiniętego PH<sup>6</sup>.



### **Choroby śródmiąższowe płuc**

Obecność PH u pacjentów z rozpoznaniem choroby śródmiąższowej płuc jest ważnym czynnikiem określającym rokowanie i śmiertelność<sup>9</sup>. Badanie echokardiograficzne jest narzędziem, które najczęściej jest wykorzystywane do oceny wstępnej i wysunięcia podejrzenia PH w tej grupie chorych. Zgodnie z zaleceniami ESC i Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc (ERS, *European Respiratory Society*) z 2015 roku w tym celu mierzymy prędkość fali zwrotnej zastawki trójdzielnej (TVmax). W grupie pacjentów z TVmax powyżej 3,4 m/s, a więc z wysokim ryzykiem PH, jego rozpoznanie potwierdza się u zdecydowanej większości badanych. Warto jednak pamiętać, że w grupie pacjentów z TVmax poniżej 2,8 m/s, a więc z niskim ryzykiem PH na podstawie tego badania, aż u 40% pacjentów stwierdzono PH w RHC<sup>9</sup>. Dodatnia wartość prognostyczna wysokiej wartości TVmax w połączeniu z wykładnikami poszerzenia i/lub dysfunkcji RV wynosi 90%. Natomiast negatywna wartość diagnostyczna niskiej wartości TVmax w połączeniu z brakiem wykładników poszerzenia i/lub dysfunkcji RV wynosi 74%. Obserwowano umiarkowaną korelację pomiędzy TVmax a wartością średniego ciśnienia w tętnicy płucnej zmierzonego metodą inwazyjną ( $r = 0,48$ ). Interesujący jest fakt, że odsetek pacjentów z rozległym zajęciem płuc przez chorobę śródmiąższową określony jako większy niż 20% objętości płuc w badaniu metodą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) oraz natężona pojemność życiowa (FVC, *forced vital capacity*) nie różniły się istotnie pomiędzy grupami z PH oraz bez PH. Podsumowując – nieobecność w badaniu echokardiograficznym cech podwyższonego ciśnienia płucnego nawet przy braku poszerzenia i/lub dysfunkcji RV nie jest wystarczająca do wykluczenia PH u części pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc. Dodatkowym problemem jest fakt, że ocena ciśnienia płucnego przy pomocy echokardiografii jest technicznie możliwa tylko u 40–44% pacjentów z zaawansowaną chorobą płuc. Ponadto tylko u połowy pacjentów wartości zmierzone tą metodą odpowiadają wartościom ciśnienia uzyskanego podczas RHC<sup>10,14</sup>.

### **Zapalenie płuc**

Do zapalenia płuc dochodzi najczęściej u pacjentów w podeszłym oraz średnim wieku. Jest to jednocześnie grupa o zwiększonym ryzyku występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, które mogą ujawniać się u pacjentów z cięższym przebiegiem zapalenia płuc. W dostępnej literaturze opisywano związek pomiędzy takimi objawami echokardiograficznymi jak obecność małej ilości płynu w osierdziu oraz obniżenie skurczowej funkcji RV mierzonej przy pomocy TAPSE a cięższym przebiegiem choroby<sup>10</sup>. Rozległe zmiany zapalne w płucach prowadzą do hipoksji i hiperkapni, a w rezultacie do wazokonstrykcji w obrębie krążenia płucnego i wzrostu oporu płucnego. Zmiany te wpływają na funkcję RV poprzez wzrost obciążenia następczego. Również nieprawidłowo prowadzona wentylacja mechaniczna u chorych na zapalenie płuc powikłane ciężką niewydolnością oddechową może istotnie podnieść ciśnienie płucne, pogłębiając dysfunkcję RV. Zmiany o takim charakterze mogą wystąpić w przebiegu każdego ciężkiego zapalenia obejmującego znaczną część miąższu płucnego. Czynnikiem infekcyjnym, który pierwotnie zajmuje płuca z dużą intensywnością, prowadząc do szybko postępujących zmian zapalnych, jest wirus SARS-CoV-2. Peng i wsp. opisali cztery dominujące warianty zmian echokardiograficznych obserwowanych u pacjentów z infekcją COVID-19. Poza opisywanym wyżej przeciążeniem RV w następstwie hipoksji i wzrostu ciśnienia płucnego obejmują one hiperkinetyczną funkcję serca u pacjentów z nasiloną uogólnioną reakcją zapalną ze wstrząsem septycznym włącznie, globalnie obniżoną funkcją skurczową serca jako wyraz ciężkiej uogólnionej hipoksji z kwasicą w przebiegu niewydolności oddechowej oraz zmiany typu *apical ballooning* charakterystyczne dla kardiomiopatii takotsubo, do której dochodzi w wyniku stresu i podwyższonego poziomu krążących katecholamin oraz ich metabolitów<sup>11</sup>.

## PIŚMIENNICTWO

1. Peng Q, Wang X, Zhang L. Using echocardiography to guide the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Crit Care*. 2020;24:143.
2. Leibundgut G, Rohner A, Grize L, et al. Dynamic assessment of right ventricular volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography: a comparison study with magnetic resonance imaging in 100 adult patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:116–126.
3. Park JH, Negishi K, Kwon DH, et al. Validation of global longitudinal strain and strain rate as reliable markers of right ventricular dysfunction: comparison with cardiac magnetic resonance and outcome. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2014;22:113–120.
4. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1–39.
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67–119.
6. Hilde JM, Skjørten I, Grøtta OJ, et al. Right Ventricular Dysfunction and Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Without Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1103–1111.
7. Schneider M, Ran H, Aschauer S, et al. Visual assessment of right ventricular function by echocardiography: how good are we? *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35:2001–2008.
8. Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic assessment of the right ventricle: impact of the distinctly load dependency of its size, geometry and performance. *Int J Cardiol*. 2016;221:1132–1142.
9. Greyson CR. The right ventricle and pulmonary circulation: basic concepts. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:81–95.
10. Keir GJ, Wort SJ, Kokosi M, et al. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: Limitations of echocardiography compared to cardiac catheterization. *Respirology*. 2018;23:687–94.
11. Biteker FS, Biteker M, Başaran Ö, et al. A small pericardial effusion is a marker of complicated hospitalization in patients with community-acquired pneumonia. *J Crit Care*. 2018;44:294–299.

# Miejsce spiroergometrii w diagnostyce schorzeń układów krążenia i oddechowego – od wytycznych do praktyki klinicznej

Piotr Niedożytko, Michał Bohdan, Dominika Szalewska

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Badanie spiroergometryczne (CPET, *cardiopulmonary exercise testing*) dostarcza unikatowych możliwości diagnostycznych i prognostycznych zarówno w przypadku pacjentów z chorobami układu krążenia, jak i oddechowego
- CPET jest niezastąpionym narzędziem klinicznym w przypadku współistnienia wielu schorzeń wpływających na wydolność tlenową człowieka
- Do podstawowych parametrów ocenianych w CPET należą:  $VO_2$  peak, AT, RER,  $VE/VCO_2$  slope
- W trakcie badania oceniane są także wszystkie parametry spirometrii spoczynkowej oraz parametry elektrokardiograficznej próby wysiłkowej

## Wprowadzenie

Spiroergometria, czyli sercowo-płucny test wysiłkowy (CPET, *cardiopulmonary exercise testing*), jest jednym z niewielu badań nieinwazyjnych, dzięki którym można jednocześnie ocenić funkcję układu krążenia i oddechowego oraz ich wzajemne zależności podczas wysiłku fizycznego. Pierwsze udokumentowane próby pomiaru poboru tlenu przez organizm człowieka w trakcie wysiłku miały miejsce pod koniec XVIII wieku we Francji. Choć od tego czasu upłynęło już ok. 230 lat (prawie 100 lat więcej niż od publikacji pierwszego ludzkiego elektrokardiogramu),

### Wskazania do spiroergometrii:

- ✓ Diagnostyka różnicowa duszności wysiłkowej
- ✓ Obiektywizacja stopnia upośledzenia wydolności fizycznej
- ✓ Planowanie i ocena skuteczności rehabilitacji
- ✓ Ocena ryzyka przedoperacyjnego
- ✓ Ocena nasilenia niewydolności serca (HF, *heart failure*)
- ✓ Ocena prognostyczna między innymi w HF, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP)
- ✓ Ocena skuteczności terapii

CPET jest nadal dla wielu lekarzy metodą słabo poznaną i kojarzoną z wyszukаныmi badaniami naukowymi lub sportem olimpijskim. Podstawy interpretacji wyników CPET nie są jednak trudne do opanowania, a ich znajomość może okazać się w wielu przypadkach wręcz nieodzowna zarówno dla kardiologów, lekarzy specjalistów chorób płuc, jak i lekarzy innych specjalności. Jest to bowiem narzędzie dostarczające unikatowych możliwości w diagnostyce różnicowej duszności (szczególnie przy współistnieniu schorzeń różnych układów), służące do oceny rokowniczej pacjentów z chorobami układu krążenia i oddechowego, do planowania rehabilitacji ruchowej, stratyfikacji ryzyka zgonu podczas treningu fizycznego oraz do oceny przedoperacyjnej celem oszacowania ryzyka zgonu w trakcie lub po operacji<sup>1,2</sup>.

## Aspekty techniczne

### *Przygotowanie pacjenta*

Nie odbiega ono od przygotowania do standardowej elektrokardiograficznej próby wysiłkowej (ExT, *exercise test*). Pacjent powinien kilka godzin przed badaniem zjeść tzw. lekki posiłek. Ponadto w ciągu 24 godzin przed badaniem pacjent powinien unikać intensywnego wysiłku fizycznego, palenia tytoniu, przyjmowania dużych dawek kofeiny i innych substancji stymulujących. Badanie wykonane może być zarówno na bieżni ruchomej, jak i na cykloergometrze rowerowym. Dostępne są także zestawy przenośne do badań terenowych lub z wykorzystaniem mniej popularnych urządzeń, takich jak cykloergometr ręczny czy „wioślarz”. Jednak w większości publikacji naukowych można znaleźć dane i wartości normatywne dotyczące badań na bieżni lub cykloergometrze. Obydwa typy urządzeń pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnego badania w szerokiej grupie pacjentów, a wybór pomiędzy nimi oprócz aspektów ekonomicznych i lokalowych (cykloergometry są tańsze i zajmują mniej miejsca) uwzględnić powinien także współwystępowanie schorzeń narządu ruchu, mogących spowodować przedwczesne zakończenie badania. Podstawową różnicą pomiędzy wynikami uzyskanymi na cykloergometrze rowerowym i bieżni ruchomej jest niższy poziom szczytowego poboru tlenu w badaniach wykonanych na tym pierwszym. Jest to związane głównie z wykorzystywaniem podczas wysiłku mniejszej masy mięśniowej<sup>3</sup>. Badanie na cykloergometrze rowerowym zilustrowano na rycinie 6, natomiast badanie przy użyciu spiroergometrii mobilnej przedstawiono na rycinie 7. Podczas CPET poza parametrami monitorowanymi także w trakcie standardowej ExT, takimi jak zapis elektrokardiogramu czy pomiary ciśnienia tętniczego, rejestrowane są także pobór tlenu i wydalanie dwutlenku węgla oraz objętość i prędkość przepływu powietrza w trakcie każdego wdechu i wydechu. W oparciu o powyższe dane podstawowe, wyliczane są różne parametry wtórne.

### *Przebieg badania*

Badanie należy rozpocząć od wykonania spirometrii. W szczególnych przypadkach klinicznych, kiedy spirometria jest dla pacjenta bardzo wyczerpująca, można wykonać ją z pewnym wyprzedzeniem. Interpretacja wyników spirometrii nie odbiega od ogólnie przyjętych standardów, dlatego nie będzie omawiana w tym rozdziale. Protokoły obciążenia stosowane w CPET powinny zaczynać się od kilkuminutowej (2–3 min) fazy spoczynkowej, następnie fazy rozgrzewki (*warming-up*), trwającej najczęściej do 3 min, fazy obciążeniowej oraz fazy regeneracji (ok. 5 min). U pacjentów z bardzo niską tolerancją wysiłku fizycznego faza rozgrzewki może zostać skrócona. W przypadku diagnostyki w kierunku schorzeń, których objawy mogą manifestować się w fazie tzw. wyciszenia (*cooling-down*), czyli regeneracji, np. u pacjentów z obturacją drzewa oskrzelowego indukowaną wysiłkiem, należy etap ten odpowiednio wydłużyć. Protokół obciążenia może przyjąć formę zarówno

ciągłego przyrostu obciążenia (*ramp*), jak i być podzielony na etapy o różnym czasie trwania. W tym drugim przypadku zaleca się, by poszczególne etapy były nie dłuższe niż 2 minuty. Tempo przyrostu obciążenia należy dobrać do szacowanego poziomu wydolności fizycznej pacjenta w taki sposób, by faza obciążenia trwała nie krócej niż 5 minut i nie dłużej niż 15–20 minut<sup>4</sup>. Zapis EKG, pomiary stężenia gazów oraz parametrów wentylacyjnych powinny mieć charakter ciągły. Pomiary ciśnienia tętniczego wykonywane są zazwyczaj na początku i końcu badania oraz przy każdym etapie obciążenia lub co 2 minuty w przypadku protokołów typu *ramp*. Wykonanie zapisów krzywej prędkości przepływu/objętości powietrza może dostarczyć dodatkowych informacji w przypadku podejrzenia obturacji drzewa oskrzelowego. Wskazania do przerywania badania są takie same jak w przypadku klasycznej ExT<sup>5</sup>.

### Kryteria testu maksymalnego

Za kryteria maksymalnego wysiłku przyjmuje się uzyskanie *plateau* poboru tlenu i/lub uzyskanie wartości współczynnika wymiany oddechowej (RER, *respiratory exchange ratio*)  $\geq 1,10$ . Do innych parametrów świadczących o uzyskaniu maksymalnych wartości wysiłku zalicza się także brak dalszego przyrostu akcji serca, osiągnięcie stężenia mleczanów w krwi obwodowej  $\geq 8$  mmol/L, wartość produktu podwójnego  $\geq 18$  czy zmęczenie pacjenta na poziomie co najmniej 18 pkt. skali Borga (w skali 20-stopniowej).

### Podstawowe parametry spiroergometryczne

Wyniki CPET są zazwyczaj przedstawiane zarówno w formie tabelarycznej, jak i w formie wykresów – tak zwanych dziewięciu paneli Wassermana.

- 1) **VO<sub>2</sub>max** (*maximal oxygen uptake*) – maksymalny pobór tlenu. Wartość, przy której wykres VO<sub>2</sub> osiąga *plateau*. W przypadku większości osób niewytrenowanych wartość ta nie jest osiągnięta. W takiej sytuacji używa się parametru szczytowego poboru tlenu (VO<sub>2</sub> peak), który wyrażony może być w L/min lub ml/min/kg. W większości publikacji medycznych używana jest ta druga jednostka. Wartości należne zależą między innymi od wieku, płci, masy ciała, czynników genetycznych. Istnieje wiele opracowań wartości normatywnych. W Rekomendacjach Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego zaleca się wykorzystywanie wartości prawidłowych, czyli należnych, wg Wassermana.
- 2) **VO<sub>2</sub> peak** (*oxygen uptake at peak exercise*) – szczytowy pobór tlenu. Wartość poboru tlenu uśredniona z końcowych 30–60 sekundach wysiłku. Do ustalenia VO<sub>2</sub> peak nie jest konieczne osiągnięcie *plateau* VO<sub>2</sub>. W większości przypadków właśnie ten parametr jest używany do oceny diagnostycznej, prognostycznej.
- 3) **AT** (*anaerobic threshold*) – próg beztlenowy. Wartość VO<sub>2</sub>, przy której w wyniku wyczerpania możliwości adaptacyjnych w zakresie transportu tlenu, następuje przewaga procesów beztlenowych nad tlenowymi w procesie produkcji energii przez mięśnie szkieletowe. Do wyznaczania tego parametru stosowanych jest kilka metod:
  - a) oznaczenie współczynnika wymiany oddechowej RER = 1,0.  $RER = VCO_2/VO_2$ ;

MET – to jednostka odnosząca się do poboru tlenu. 1 MET = 3,5 ml/min/kg VO<sub>2</sub>. Jest to wartość tlenu, jaką pobiera w pozycji siedzącej zdrowy 40-letni mężczyzna o masie ciała 70 kg. Należy pamiętać, że wartości MET podawane przez systemy komputerowe do wykonywania elektrokardiograficznych prób wysiłkowych podają ten parametr w oparciu o różne algorytmy i tabele, a nie o rzeczywisty pomiar. W takich przypadkach błąd może sięgać nawet 30%. Jedynie sercowo-płucny test wysiłkowy pozwala na wiarygodny pomiar MET.

- b) metoda *V-slope*. Metoda polega na wyznaczeniu na wykresie Wassermana miejsca załamania krzywych regresji wstecznej dla równoważników oddechowych. Wyliczany jest przez system komputerowy, natomiast zawsze konieczna jest akceptacja lub modyfikacja wyznaczonego przez system miejsca ręcznie przez osobę przeprowadzającą badanie;
- c) metoda równoważników oddechowych. W AT równoważnik oddechowy dla tlenu ( $VE/VO_2$ ) oraz końcowo-oddechowe ciśnienie tlenu ( $PETO_2$ ) osiągają minimum i zaczyna się ich stały wzrost, a równoważnik oddechowy dwutlenku węgla ( $VE/VCO_2$ ) i końcowo-oddechowe ciśnienie dwutlenku węgla ( $PETCO_2$ ) pozostają niezmiennione;
- d) oznaczanie stężenia mleczanów w krwi osoby badanej. Za wartość, przy której osiąga się próg beztlenowy przyjęto stężenie kwasu mlekowego  $\geq 2$  mmol/L. Ze względu na inwazyjny charakter i trudną do osiągnięcia dużą gęstość próbkowania metoda ta rzadko bywa stosowana w warunkach klinicznych dla celów innych niż badania sportowców.

W praktyce klinicznej zaleca się stosowanie łącznie pierwszych trzech metod, a wynik oznaczenia powinien być zgodny w przynajmniej dwóch z nich.

- 4) **O<sub>2</sub> pulse** (*oxygen pulse*) – puls tlenowy. Ilość tlenu pochłaniana w czasie jednego uderzenia serca. Zgodnie z regułą Ficka wartość ta jest wprost proporcjonalna do objętości wyrzutowej serca.
- 5) **BF** (*breath frequency*) – częstość oddechów na minutę.
- 6) **BR** (*breath reserve*) – rezerwa oddechowa. Różnica pomiędzy wentylacją minutową ( $VE$ ) na szczycie wysiłku a maksymalną wentylacją dowolną ( $MVV$ ). Wyrażana jest w ml lub [%] ( $100 \times VE/MVV$ ). U osób zdrowych nie powinna być niższa niż 20 ml lub 20%. Wyjątek stanowią sportowcy i osoby starsze. W obydwu tych przypadkach niskie wartości BR, jeżeli występują bez innych wartości wskazujących na zaburzenia wentylacji, nie wskazują na patologię, a są jedynie wynikiem odmienności w fizjologii tych populacji.
- 7) **EQCO<sub>2</sub>** (**VE/CO<sub>2</sub>**) (*breathing equivalent for carbon dioxide*) – ekwiwalent wentylacyjny dla dwutlenku węgla. Objętość powietrza, jaką trzeba „przewentylować” przez płuca, by pozbyć się 1 litra CO<sub>2</sub>.
- 8) **EQO<sub>2</sub>** (**VE/VO<sub>2</sub>**) (*breathing equivalent for oxygen*) – ekwiwalent wentylacyjny dla tlenu. Objętość powietrza, jaką trzeba „przewentylować” przez płuca, żeby pobrać 1 litr O<sub>2</sub>.
- 9) **OUES** (*oxygen uptake efficiency slope*) – wskaźnik wydajności zużycia tlenu.
- 10) **PETCO<sub>2</sub>** (*end-tidal carbon dioxide partial pressure*) – ciśnienie dwutlenku węgla w powietrzu końcowo-wydechowym. Odpowiada wartościom występującym w pęcherzykach płucnych.
- 11) **PETO<sub>2</sub>** (*end-tidal oxygen partial pressure*) – ciśnienie tlenu w powietrzu końcowo-wydechowym. Odpowiada wartościom występującym w pęcherzykach płucnych.
- 12) **RCP** (*respiratory compensation point*) – punkt kompensacji oddechowej. Parametr ten czasami nazywany jest także drugim progiem wentylacyjnym. Jest to moment w czasie, kiedy mechanizmy wentylacyjne przestają być skuteczne w efektywnym usuwaniu CO<sub>2</sub> z organizmu. Stanowi więc wyznacznik kresu kompensacji kwasicy na sposób oddechowy.
- 13) **RER** (*respiratory exchange ratio*) – współczynnik wymiany oddechowej.
- 14) **VE vs. VCO<sub>2</sub> slope** (*ventilation versus carbon dioxide slope*) – kąt nachylenia krzywej wentylacji względem wydalania dwutlenku węgla. Parametr ten opisuje, ile litrów powietrza należy „przewentylować” przez płuca, by pozbyć się jednego litra CO<sub>2</sub>. Jest to więc wskaźnik skuteczności kompensacji kwasicy na sposób oddechowy.
- 15) **VD/VT** – fizjologiczna przestrzeń martwa. Parametr przydatny zwłaszcza w diagnostyce schorzeń przebiegających z zaburzeniami perfuzji płuc. Spoczynkowo przyjmuje wartość około 0,3 i powinien w trakcie wysiłku spaść do 0,1.

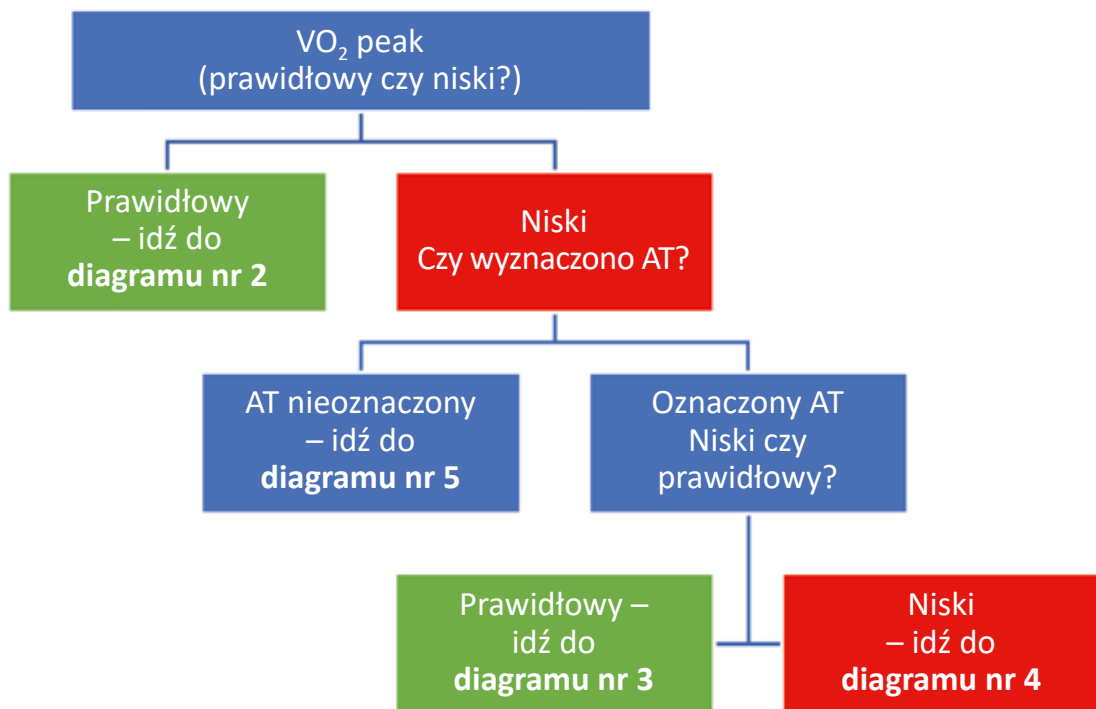
## Interpretacja wyników

### Elektrokardiogram

Interpretacja EKG nie odbiega od tej stosowanej w standardowym teście wysiłkowym. Interpretację wyników CPET przeprowadza się zazwyczaj w oparciu o diagramy Wassermanna. (Ryciny 1-5)

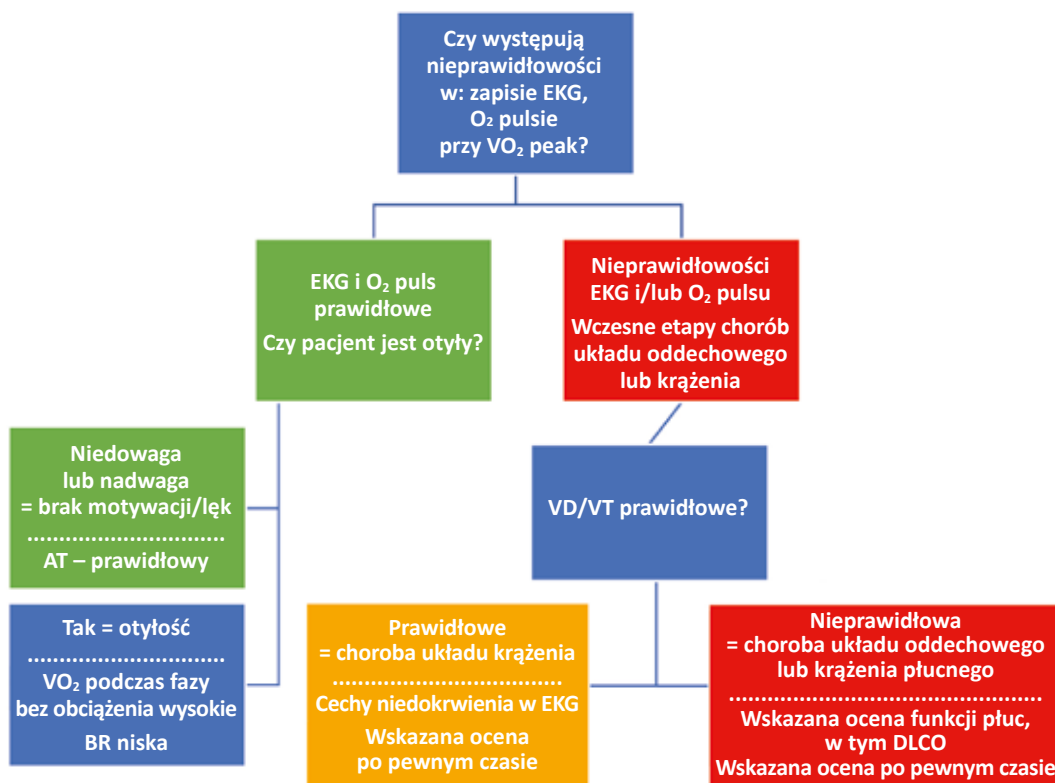
#### Sytuacje, w których CPET dostarcza unikatowych możliwości w diagnostyce różnicowej:

- ✓ Nietolerancja wysiłku fizycznego związana ze skąpoobjawowymi lub niemymi klinicznie przewlekłymi zespołami wieńcowymi
- ✓ Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory
- ✓ Dusznosc o podłożu psychogennym
- ✓ Zaburzenia krążenia płucnego u chorych na POChP
- ✓ Indukowany wysiłkiem przeciek prawo-lewy na poziomie mięśnia sercowego



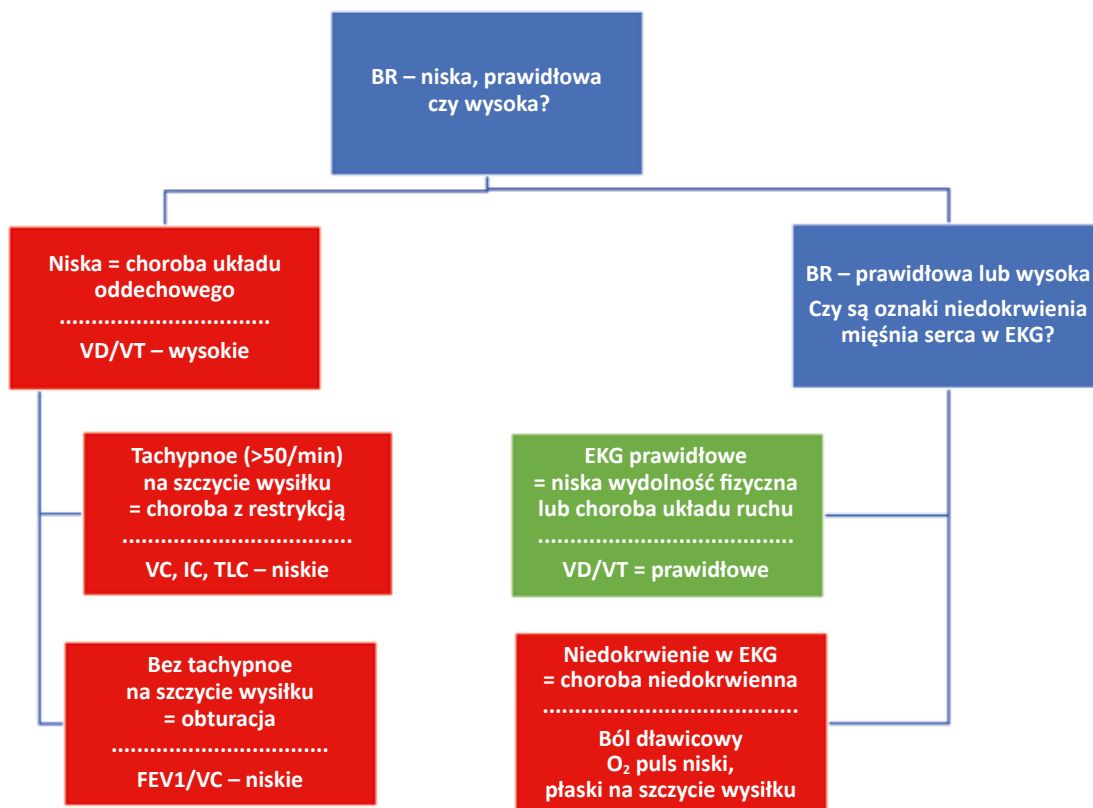
**Rycina 1.** Diagram interpretacyjny nr 1 wg Wassermanna, zmodyfikowany.

AT (*anaerobic threshold*) – próg beztlenowy, VO<sub>2</sub> peak (*peak oxygen uptake*) – szczytowe zużycie tlenu



**Rycina 2.** Diagram interpretacyjny nr 2 wg Wassermana, zmodyfikowany.

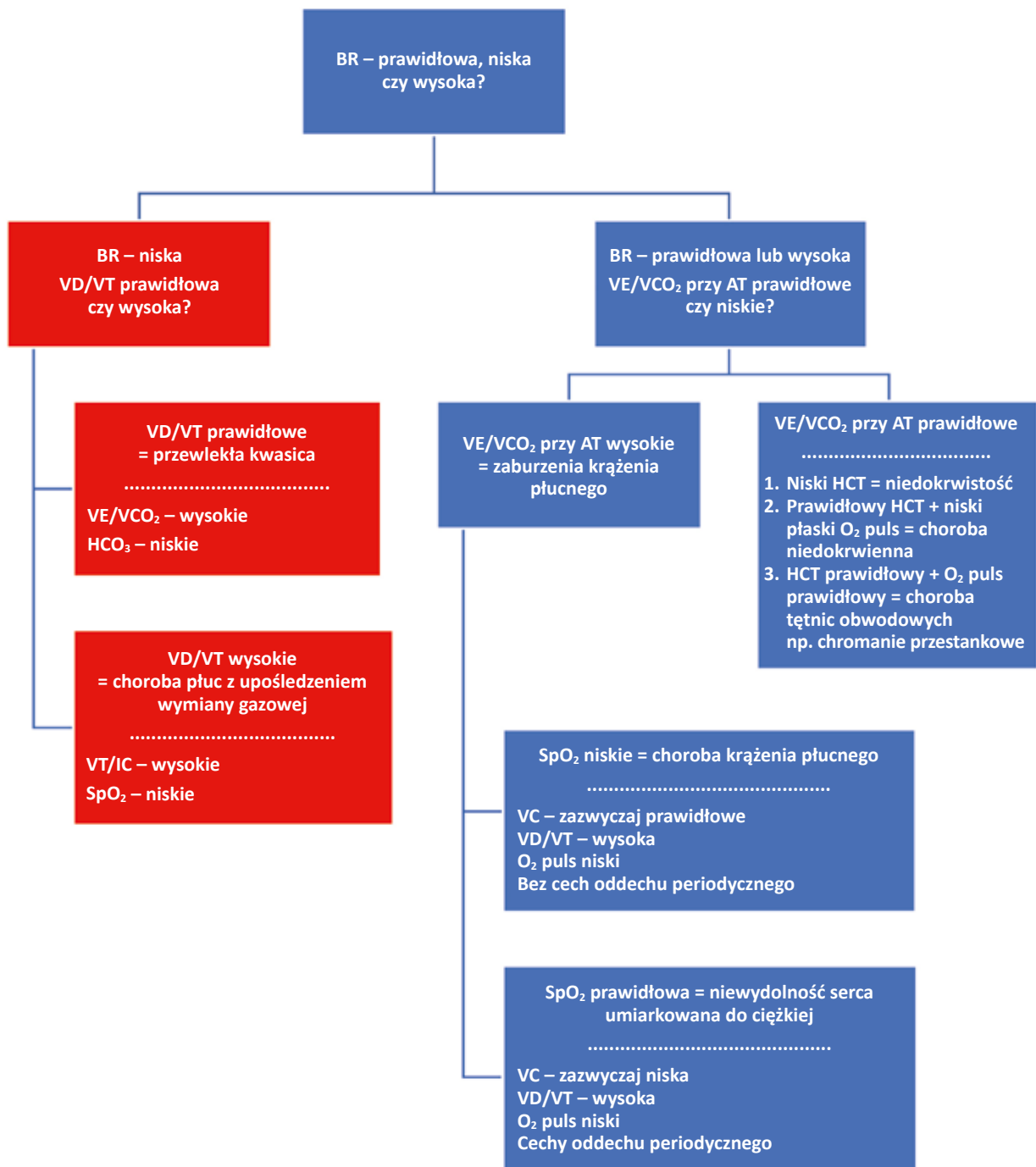
AT (*anaerobic threshold*) – próg beztlenowy, BR (*breath frequency*) – rezerwa oddechowa, O<sub>2</sub> puls (*oxigen pulse*) – puls tlenowy, VO<sub>2</sub> (*peak oxigen uptake*) – szczytowe zużycie tlenu, VD/VT (*the ratio of physiologic dead space over tidal volume*) – fizjologiczna przestrzeń martwa



**Rycina 3.** Diagram interpretacyjny nr 3 wg Wassermana, zmodyfikowany.

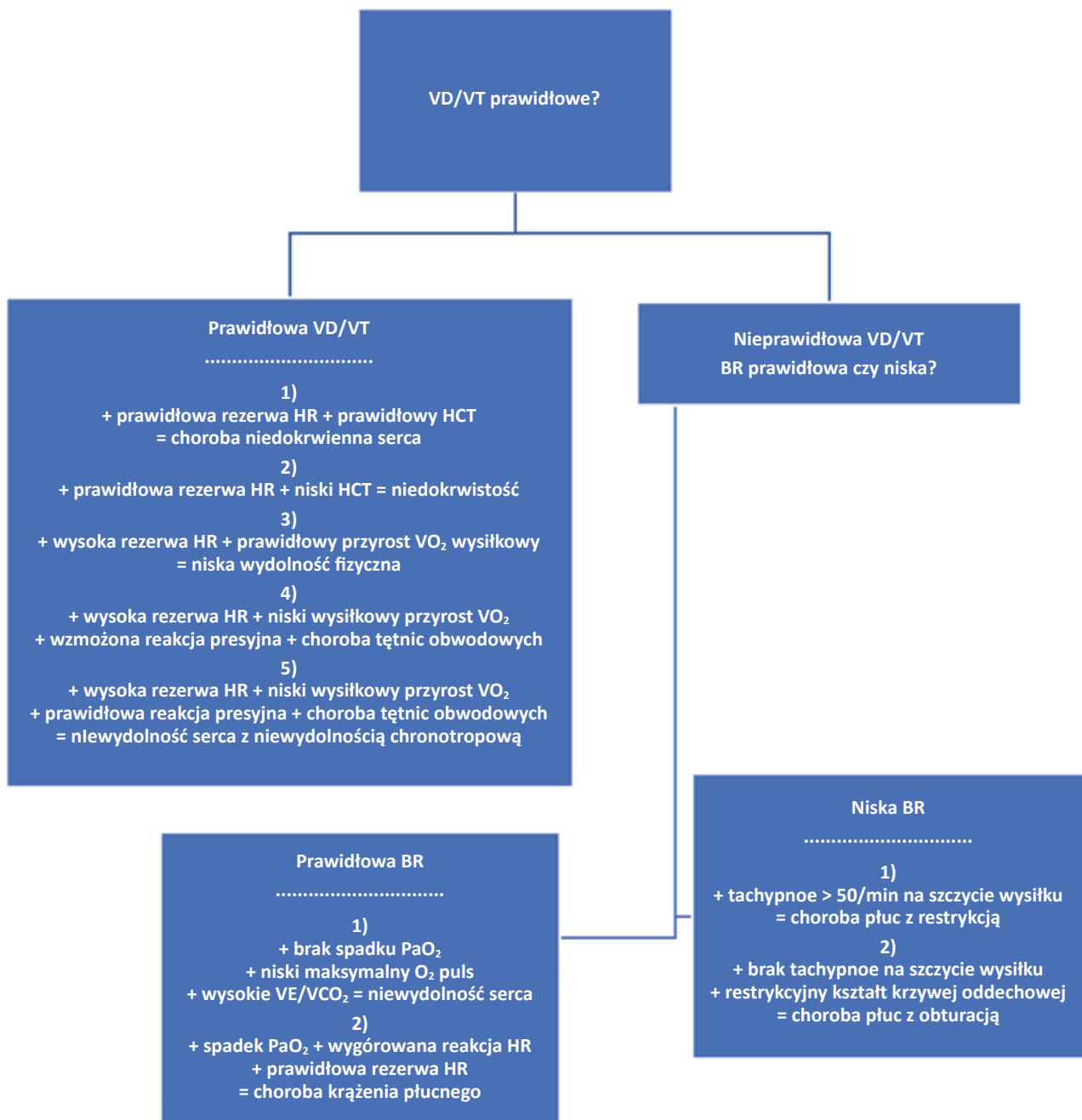
BR (*breath frequency*) – rezerwa oddechowa, FEV1/VC (*forced expiratory volume in one second/vital capacity*) – wskaźnik Tiffeneau; IC (*inspiratory capacity*) – pojemność wdechowa, O<sub>2</sub> pulse (*oxigen pulse*) – puls tlenowy; TLC (*total lung capacity*) – całkowita pojemność płuc; VC (*vital capacity*) – pojemność życiowa, VD/VT (*the ratio of physiologic dead space over tidal volume*) – fizjologiczna przestrzeń martwa





**Rycina 4.** Diagram interpretacyjny nr 4 wg Wassermana, zmodyfikowany.

AT (*anaerobic threshold*) – próg beztlenowy, BR (*breath frequency*) – rezerwa oddechowa, HCT (*hematocrite*) – hematokryt, IC (*inspiratory capacity*) – pojemność wdechowa, O<sub>2</sub> pulse (*oxigen pulse*) – puls tlenowy, VC (*vital capacity*) – pojemność życiowa, VD/VT (*the ratio of physiologic dead space over tidal volume*) – fizjologiczna przestrzeń martwa, VE/VCO<sub>2</sub> (*ventilation versus carbon dioxide slope*) – ekwiwalent wentylacyjny dla dwutlenku węgla



**Rycina 5.** Diagram interpretacyjny nr 5 wg Wassermana, zmodyfikowany.

BR (*breath frequency*) – rezerwa oddechowa, HCT (*hematocrite*) – hematokryt, HR (*heart rate*) – częstość rytmu serca, O<sub>2</sub> pulse (*oxygen pulse*) – puls tlenowy, VD/VT (*the ratio of physiologic dead space over tidal volume*) – fizjologiczna przestrzeń martwa, VE/VCO<sub>2</sub> – ekwiwalent wentylacyjny dla dwutlenku węgla, VO<sub>2</sub> (*oxygen uptake*) – zużycie tlenu

## Zastosowanie spiroergometrii w chorobach układu krążenia

CPET jest wykorzystywany w codziennej praktyce klinicznej do diagnostyki różnicowej, oceny tolerancji wysiłku fizycznego oraz rokowania pacjentów z chorobami układu krążenia, w tym: nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca, po operacjach kardiochirurgicznych, np. po przeszczepieniu serca (HTX, *heart transplantation*), z niewydolnością serca (HF, *heart failure*), kardiomiopatią przerostową, wadami wrodzonymi serca czy u pacjentów z urządzeniami wszczepialnymi, tj. kardiowerterem-defibrylatorem, stymulatorem resynchronizującym, urządzeniami do wspomaganie pracy lewej komory serca.

W praktyce klinicznej coraz częściej stosuje się CPET do stratyfikacji ryzyka zgonu oraz rokowania u chorych na HF<sup>6</sup>. Należy zaznaczyć, że CPET w celu oceny rokowania powinno się wykonać po okresie przynajmniej jednego miesiąca stabilizacji lekowej i klinicznej, zdefiniowanej jako niewystępowanie zmian w zakresie klasy NYHA, stosowanych leków oraz brak hospitalizacji z powodu dekomensacji HF przez co najmniej cztery tygodnie<sup>7</sup>. Głównym parametrem analizowanym w CPET w celu oceny sprawności układu sercowo-oddechowego i wydolności fizycznej jest szczytowe zużycie tlenu ( $VO_2$  peak). W wytycznych ESC (*European Society of Cardiology*)  $VO_2$  peak  $<12$  ml/kg/min wraz z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*)  $<25\%$  są parametrami mającymi znaczenie w kwalifikacji pacjenta do wszczepienia urządzenia do wspomaganie lewej komory serca i/lub HTX. Jak wykazano, znaczenie rokownicze ma również ocena sprawności wentylacyjnej. Wartość  $VE/VCO_2$  slope powyżej 35 stanowi silny, niezależny czynnik predykcyjny śmiertelności oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych<sup>8,9</sup>. Dodatkowo u części chorych na HF można stwierdzić obecność nieprawidłowej, wysiłkowej oscylacji wentylacji (EOV, *exercise oscillatory ventilation*). Zjawisko to polega na cyklicznym wzroście i następnie zmniejszaniu się wentylacji w trakcie wysiłku, co jest związane z wahaniami wartości ciśnienia parcjalnego  $O_2$  i  $CO_2$  we krwi tętniczej<sup>10,11</sup>. Obecnie uważa się, że występowanie EOV świadczy o zaawansowaniu HF i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem dla pacjenta<sup>12</sup>. Skuteczna wentylacja bez EOV w połączeniu ze względnie zachowanym  $VO_2$  peak świadczy natomiast o niskim ryzyku występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na HF<sup>13</sup>. Do innych ważnych elementów ocenianych w trakcie CPET u chorych na HF należy współczynnik wymiany oddechowej (RER). Maksymalny wysiłek w trakcie CPET zdefiniowano jako taki, w którym uzyskano wartość  $RER >1,05$  przy optymalnej farmakoterapii HF<sup>14</sup>. Ponadto w CPET ocenia się również standardowe parametry odpowiedzi hemodynamicznej na wysiłek. Za niekorzystne rokowniczo w HF uważa się brak wzrostu lub spadek skurczowego ciśnienia tętniczego w trakcie wysiłku oraz powolny spadek częstotliwości rytmu serca (z progiem wynoszącym 6–12 uderzeń na minutę)<sup>10</sup>.

## Zastosowanie ergospirometrii w chorobach układu oddechowego

Do parametrów o znaczeniu prognostycznym w przypadku chorych na POChP i śródmiąższowe schorzenia płuc należą:  $VO_2$  peak,  $VE/VCO_2$  slope oraz  $PETCO_2$ <sup>15</sup>. Analiza pierwszych dwóch parametrów pozwala na podzielenie pacjentów na cztery grupy rokownicze, dla których wartości  $VO_2$  peak i  $VE/VCO_2$  slope przyjmują odpowiednio (w kolejności od najlepszego do najgorszego rokowania czteroletniego):

- 1)  $>20$  ml/min/kg i  $<30$ ;
- 2)  $>16$ – $20$  ml/min/kg i  $<30$ – $35,9$ ;
- 3)  $>10$ – $15,9$  ml/min/kg i  $<36$ – $44,9$ ;
- 4)  $<10$  ml/min/kg i  $> 45$ .

Dla PETCO<sub>2</sub> przyjęto natomiast, że granicą pomiędzy dobrym a złym rokowaniem jest wartość = 33,2 mmHg.

Dodatkowo rokowanie pogarszają:

- brak przyrostu lub spadek skurczowego ciśnienia tętniczego,
- nieprawidłowości w zapisie EKG wysiłkowego,
- zmniejszony (<12/min) powysiłkowy powrót tętna,
- spadek SpO<sub>2</sub> >5%.

W grupie chorych na tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, *pulmonary artery hypertension*) zarówno wtórne jak i pierwotne, przyjęte zostały podobne jak dla POChP progi rokownicze, z tą jedynie różnicą, że dla PETCO<sub>2</sub> przyjęto cztery grupy wyników o coraz gorszym rokowaniu czteroletnim, odpowiadające wartościom odpowiednio: >37 mmHg, 30–36 mmHg, 20–29 mmHg i <20 mmHg.

W opublikowanym niedawno badaniu populacji chorych na mukowiscydozę wykazano znacznie niższe ryzyko zgonu dla pacjentów, których VO<sub>2</sub> peak przekraczało 59% wartości normatywnych. Dodatkowymi czynnikami rokowniczymi były FEV<sub>1</sub>, VE/VCO<sub>2</sub> peak i VE/VCO<sub>2</sub> peak<sup>16</sup>.

## Ocena przedoperacyjna

W przypadku pacjentów kwalifikowanych do lobektomii lub pulmonektomii CPET dostarcza silniejszych niż spirometria parametrów prognostycznych. Lepszym rokowaniem charakteryzują się pacjenci z VO<sub>2</sub> peak >15 ml/min/kg, natomiast znaczne pogorszenie rokowania odnotowano dla wartości tego parametru <10 ml/min/kg<sup>17,18</sup>.

## Planowanie treningu fizycznego w rehabilitacji kardiologicznej i pulmonologicznej

Odpowiednio dawkowany trening fizyczny o charakterze aerobowym, przy uwzględnieniu wskazań i przeciwwskazań do stosowania kinezyterapii, poprawia jakość życia pacjentów obciążonych chorobami serca i płuc oraz w wielu przypadkach również rokowanie, a CPET jest doskonałą metodą do zaplanowania, monitorowania i oceny efektów rehabilitacji<sup>19</sup>. Zaplanowanie intensywności treningu z wykorzystaniem wyników CPET opiera się na dwóch metodach:

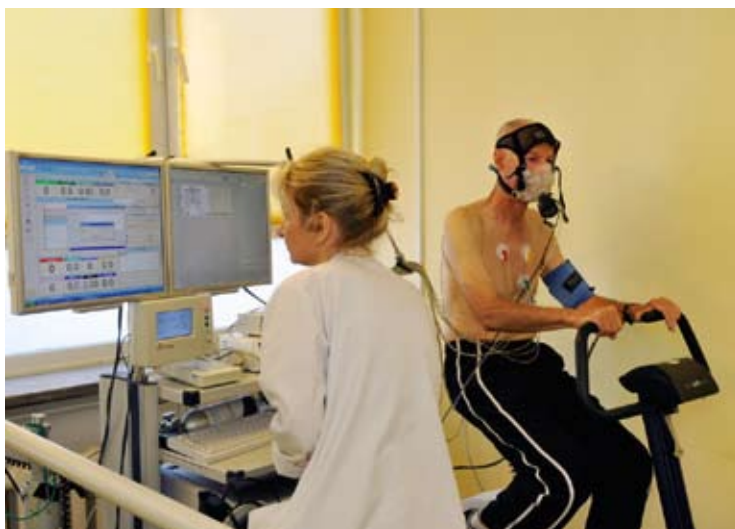
- a) ocenie VO<sub>2</sub>-AT, tj. jeśli np. chory na HF przy protokole ramp 10 W/min uzyska VO<sub>2</sub> peak 18 ml/kg/min, a VO<sub>2</sub>-AT 12 ml/kg/min przy HR 110 bpm, to zalecaną treningową akcją serca będzie ok. 110 bpm),
- b) obliczeniu treningowego VO<sub>2</sub> (T VO<sub>2</sub>), bazując na rezerwie VO<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub> R) z wykorzystaniem równania zaproponowanego przez Karvonena i wsp.<sup>20</sup>

$$T VO_2 = (VO_2 \text{ max} - VO_2 \text{ rest}) (0,01 \times \text{intensywność treningu w procentach}^*) + VO_2 \text{ rest}$$

\* intensywność treningu w procentach – zaleca się od 40% do 85% w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego i stopnia wytrenowania<sup>4</sup>.

## Ocena prognostyczna

Szereg parametrów CPET posiada wartość prognostyczną, a ich przydatność nie ogranicza się do osób ze schorzeniami układu krążenia i/lub oddechowego. Warto podkreślić, że  $VO_2$  peak jest niezależnym czynnikiem rokowniczym także w populacji ogólnej, a jego niskie wartości związane są z krótszym oczekiwanym czasem przeżycia.



**Rycina 6.** Badanie spiroergometryczne na cykloergometrze rowerowym.



**Rycina 7.** Badanie spiroergometryczne podczas testu korytarzowego przy użyciu systemu mobilnego.

## PIŚMIENNICTWO

1. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of exercise testing and interpretations: including pathophysiology and clinical applications. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2012:9–61.
2. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16:249–267.
3. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2019;28(154).
4. Smarż K, Jaxa-Chamiec T, Chwyczko T i wsp. Sercowo-płucne testy wysiłkowe w kardiologii dorosłych. Opinia ekspertów Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Pol.* Zeszyty Edukacyjne 1/2019.
5. Smarż K, Jaxa-Chamiec T, Bednarczyk T i wsp. Electrocardiographic exercise testing in adults: performance and interpretation. An expert opinion of the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. *Kardiologia Pol.* 2019;77:399–408.
6. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1501.
7. Corrà U, Piepoli MF, Adamopoulos S, et al. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:929–941.
8. Myers J, Arena R, Oliveira R. The lowest  $VE/VCO_2$  ratio during exercise as a predictor of outcomes in patients with heart failure. *J Cardiac Fail.* 2009;15:756–762.
9. Sarullo FM, Fazio G, Brusca I, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Heart Failure: Prognostic Comparison from Peak  $VO_2$  and  $VE/VCO_2$  Slope. *Open Cardiovasc Med J.* 2010;4:127–134.
10. Nakade T, Adachi H, Murata M, et al. Relationship Between Exercise Oscillatory Ventilation Loop and Prognosis of Heart Failure. *Circ J.* 2019;83:1718–1725.
11. Parol G, Głównyńska R. Jak w codziennej praktyce kardiologicznej interpretować wyniki badania ergospirometrycznego u pacjentów z niewydolnością serca? *Folia Cardiologica.* 2014;3:313–320.

12. Cornelis J, Taeymans J, Hens W, et al. Prognostic respiratory parameters in heart failure patients with and without exercise oscillatory ventilation: A systematic review and descriptive meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;182:476–486.
13. Malhotra R, Bakken K, D’Elia E, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4:607–616.
14. Bartels MN. Fatigue in cardiopulmonary disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2009;20:389–404.
15. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012;126:2261–2274.
16. Hebestreit H, Hulzebos EHJ, Schneiderman JE. Cardiopulmonary Exercise Testing Provides Additional Prognostic Information in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:987–995.
17. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician’s Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122:191–225.
18. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. American College of Chest Physicians. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132:161S–177S.
19. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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;37:2129–2200.
20. Karvonen M, Kentala K, Mustala O. The effects of training on heart rate: A longitudinal study. *Ann Med. Exp Biol.* 1957;35:307–315.

---

# Rola badań scyntygraficznych w nieinwazyjnej diagnostyce wybranych chorób układów oddechowego i krążenia

Wojciech Cytawa, Anna Teresińska, Piotr Lass

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Badania SPECT (*single-photon emission computed tomography*) i PET (*positron emission tomography*) pozwalają precyzyjnie ocenić nasilenie i rozległość zmian niedokrwiennych mięśnia sercowego, które przekłada się na wiarygodną ocenę rokowania i wskazań do rewaskularyzacji
- Duży obszar niedokrwienia miokardium (>10% lewej komory) jest związany z wysokim rocznym ryzykiem śmiertelności (>3%) i stanowi przesłankę do wykonania rewaskularyzacji jako uzupełnienia farmakoterapii przewlekłych zespołów wieńcowych
- Ocena żywotności mięśnia sercowego w badaniu PET z użyciem  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksyglukozy jest pomocna przy wyborze optymalnego leczenia chorych na niewydolność serca
- Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna zajmuje ważne miejsce w diagnostyce zatorowości płucnej oraz związanego z nią przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego
- Prawidłowy wynik scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej skutecznie wyklucza zatorowość płucną lub etiologię zatorową nadciśnienia płucnego

## Wprowadzenie

Badania scyntygraficzne opierają się na detekcji promieniowania gamma powstałego na drodze przemian zachodzących w jądrach atomów substancji promieniotwórczych. Radiofarmaceutyki, czyli preparaty zawierające w swoim składzie substancje promieniotwórcze, są podawane pacjentom przed wykonaniem badania. Promieniowanie gamma emitowane przez zgromadzony w organizmie chorego radiofarmaceutyk zostaje zarejestrowane przez gammakamerę (w scyntygrafii klasycznej) lub przez urządzenie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*), umożliwiając przestrzenną ocenę rozkładu radioznacznika w badanym narządzie. Radiofarmaceutyki pod względem toksykologicznym należą do najbezpieczniejszych środków służących

obrazowaniu, gdyż osiągają one jedynie pikomolarne lub niższe stężenia w organizmie człowieka, natomiast powikłania uczuleniowe występują sporadycznie<sup>1</sup>.

Badania radioizotopowe są uznanymi od lat, nieinwazyjnymi metodami diagnostycznymi m.in. w kardiologii i pneumonologii. W niniejszym rozdziale przedstawiono zarys scyntygrafii perfuzyjnej serca wykonywanej techniką tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) i scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej płuc oraz zaprezentowano ostatnie odkrycia i kierunki rozwoju tych badań.

## **Rola scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego SPECT i PET w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca**

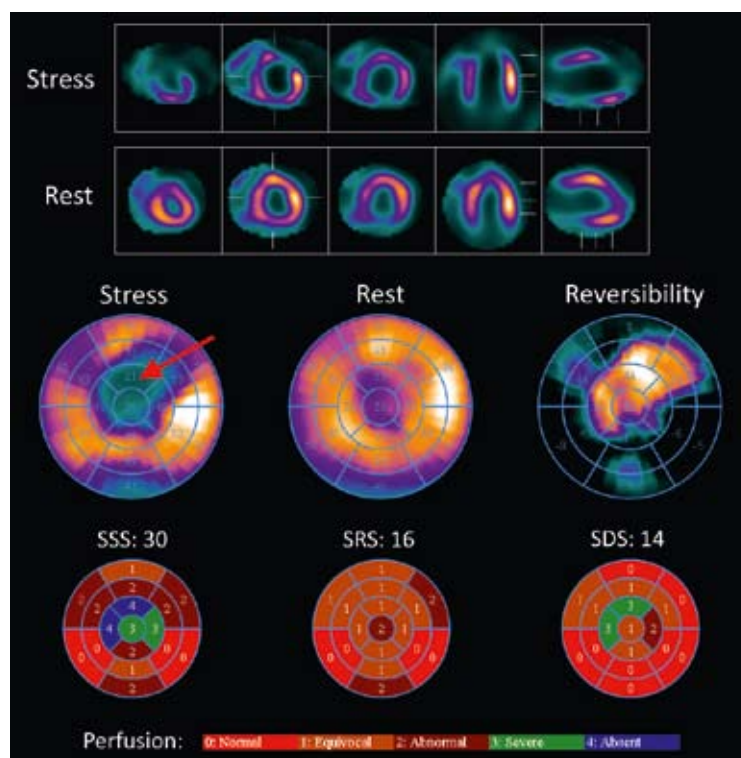
### ***Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego SPECT***

Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego jest nieinwazyjnym badaniem obrazowym o potwierdzonej, wysokiej skuteczności diagnostycznej w wykrywaniu zmian niedokrwienych w sercu. Badanie przepływu krwi w miokardium wykonuje się techniką SPECT przy użyciu rotacyjnej gammakamery, najczęściej po dożylnym podaniu <sup>99m</sup>Tc-MIBI (metoksy-izobutylo-izonitryl). Radiofarmaceutyk ten ma strukturę kationu i ulega biernej dyfuzji przez błony komórkowe oraz pułapkowaniu w mitochondriach za sprawą ich ujemnego potencjału błonowego. Wykazano, że stopień wychwytu <sup>99m</sup>Tc-MIBI w mięśniu sercowym jest zależny od przepływu wieńcowego i w pewnym zakresie rośnie proporcjonalnie do przepływu krwi<sup>2</sup>. Ponieważ radioznacznik nie ulega redystrybucji w mięśniu sercowym, ocenę perfuzji przeprowadza się oddzielnie w dwóch badaniach, obciążeniowym i spoczynkowym. Ma to miejsce zazwyczaj w protokole dwudniowym, który jest optymalny ze względu na czas połowicznego rozpadu technetu-99m, wynoszący ≈ 6 godzin. W celu wykonania badania wysiłkowego należy poddać pacjenta próbie wysiłkowej na bieżni ruchomej lub cykloergometrze, monitorując parametry jego funkcji życiowych, takich jak: częstość rytmu serca, ciśnienie tętnicze krwi, zapis EKG oraz sprawdzając na bieżąco jego stan krążenia. Ważne jest także śledzenie ewentualnych objawów klinicznych, zwłaszcza dolegliwości stenokardialnych lub duszności, mogących świadczyć o niedokrwieniu mięśnia sercowego. Moment podania radioizotopu określa każdorazowo lekarz przeprowadzający próbę wysiłkową. Optymalnie powinno się to odbyć po osiągnięciu co najmniej 85% limitu tętna przewidzianego wiekiem pacjenta lub w przypadku, gdy nie jest to możliwe, w okresie bezpośrednio poprzedzającym moment maksymalnego zmęczenia chorego. Należy jednak uprzedzić pacjenta, że powinien on kontynuować próbę wysiłkową jeszcze przez około jedną minutę po iniekcji radiofarmaceutyku w celu zapewnienia prawidłowej dystrybucji preparatu w mięśniu sercowym. Alternatywą dla próby wysiłkowej jest wykonanie farmakologicznej próby obciążeniowej z użyciem wazodylatatora, np. dipirydamolu, adenozyliny czy ostatnio wprowadzonego do użytku regadenozonu lub ew. z użyciem dobutaminy. Wymienione leki, w różnych mechanizmach, imitując stan wysiłku fizycznego, doprowadzają do zmian przepływu wieńcowego w stosunku do przepływu w warunkach spoczynkowych. Na uwagę zasługuje najnowszy z wymienionych preparatów – regadenozon – który jest wysoce selektywnym agonistą receptorów adenozylinowych A<sub>2A</sub>, powodującym bezpośredni efekt wazodylatacyjny w naczyniach wieńcowych i wykazującym mniej działań niepożądanych, typowych dla adenozyliny lub dipirydamolu, jak np. blok przedsionkowo-komorowy. Ponadto biologiczny czas półtrwania regadenozonu jest dłuższy (2–3 min) niż adenozyliny (10 s), dzięki czemu może on być podawany w jednorazowym, 10-sekundowym bolusie niemal bezpośrednio (10–20 s) przed podaniem radiofarmaceutyku. Dawka tego leku jest standardowa (400 µg) i nie zależy od masy ciała pacjenta<sup>3</sup>. Problemem jest wysoki koszt regadenozonu w Polsce.

Zapis obrazów scyntygraficznych wykonuje się po upływie około jednej godziny od podania radioznacznika. Rekonstrukcję obrazu przeprowadza się komputerowo, za pomocą przeznaczonego



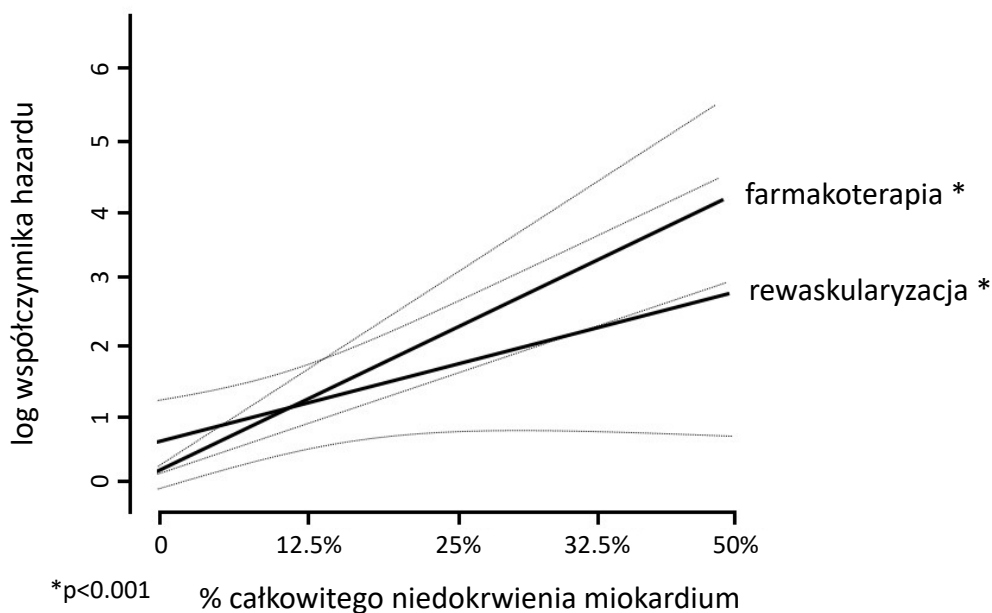
do tego oprogramowania, metodą filtrowanej wstecznej projekcji (FBP, *filtered back projection*) bądź metodami iteracyjnymi, uzyskując obrazy tomograficzne w trzech przekrojach: poprzecznym do długiej osi lewej komory serca (SA, *short-axis*), podłużnym pionowym (VLA, *vertical long axis*) i podłużnym poziomym (HLA, *horizontal long axis*). Dodatkowo tworzy się polarne mapy perfuzji ukazujące schematycznie całą lewą komorę serca na diagramie kołowym (rycina 1). Warto zauważyć, że uwidocznienie prawej komory serca w badaniu perfuzyjnym jest objawem nieprawidłowym i może świadczyć o jej patologicznym przeroście.



**Rycina 1.** Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego SPECT przy użyciu znacznika  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. Rozległy i nasilony, przejściowy ubytek perfuzji w okolicy koniuszka serca i ścianie przednio-bocznej; mniejsze przejściowe ubytki perfuzji także w ścianie dolnej i w przegrodzie międzykomorowej – obejmujące łącznie >20% mięśnia lewej komory serca [Zakład Medycyny Nuklearnej, Gdański Uniwersytet Medyczny, materiał własny].

Interpretacja obrazu sprowadza się do względnej oceny jednorodności perfuzji lewej komory serca w trakcie obciążenia i jej odniesienia do obrazu spoczynkowego. Szczególnie istotne są przejściowe (często określane mianem odwracalnych) ubytki perfuzji, które są widoczne w badaniu wysiłkowym, a nie występują lub są mniej nasilone w badaniu spoczynkowym, gdyż świadczą o regionalnym ograniczeniu rezerwy wieńcowej krążenia wieńcowego i wiążą się z ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Kluczowe jest procentowe określenie wielkości odwracalnego defektu perfuzji, w czym pomocne jest zastosowanie 17-segmentowego modelu lewej komory, z oceną perfuzji w poszczególnych segmentach (w skali od 0 do 4, gdzie 0 – prawidłowa perfuzja, 4 – brak perfuzji) i wyliczenie tzw. sumarycznego wyniku wysiłkowego (SSS, *summed stress score*), sumarycznego wyniku spoczynkowego (SRS, *summed rest score*) oraz ich różnicy, czyli sumarycznej różnicy (SDS, *summed difference score*). Każdy z wymienionych powyżej parametrów podawany jest w procentach i stanowi niezależny czynnik prognostyczny dla pacjenta, jednak najważniejszym z nich jest SDS, wskazujący na rozległość odwracalnych zaburzeń perfuzji. W dużym prospektywnym badaniu obejmującym ponad 10 tys. pacjentów bez wcześniejszego zawału mięśnia sercowego ani leczenia rewaskularyzacyjnego wykazano, że pacjenci z odwracalnym niedokrwieniem przekraczającym 10% mięśnia lewej komory serca mogą odnieść większe korzyści z leczenia rewaskularyzacyjnego zwężonego naczynia wieńcowego niż z leczenia zachowawczego.

Z drugiej strony, w grupie pacjentów bez odwracalnych zaburzeń perfuzji w badaniu scyntygraficznym śmiertelność z przyczyn kardiologicznych występowała rzadziej w przypadku farmakoterapii niż leczenia inwazyjnego (rycina 2)<sup>4</sup>. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2019 roku dotyczących rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (CCS, *chronic coronary syndrome*) zaleca się uwzględnienie wielkości obszaru niedokrwienia oszacowanego na podstawie scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego przed podjęciem decyzji o rewaskularyzacji. Duży obszar niedokrwienia (>10% lewej komory) jest związany z wysokim rocznym ryzykiem śmiertelności (>3%) i stanowi przesłankę do wykonania rewaskularyzacji jako uzupełnienia farmakoterapii CCS<sup>5</sup>.

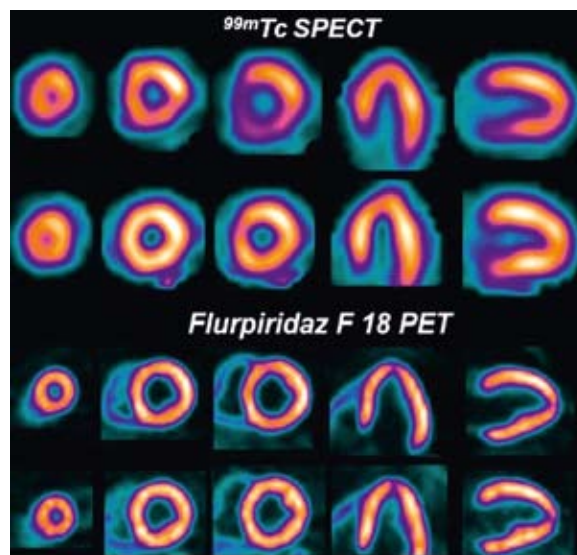


**Rycina 2.** Ryzyko śmiertelności z przyczyn kardiologicznych w grupie pacjentów leczonych rewaskularyzacyjnie vs. zachowawczo w zależności od wielkości odwracalnych zaburzeń perfuzji stwierdzonych w scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego. Zaadaptowano z<sup>4</sup>.

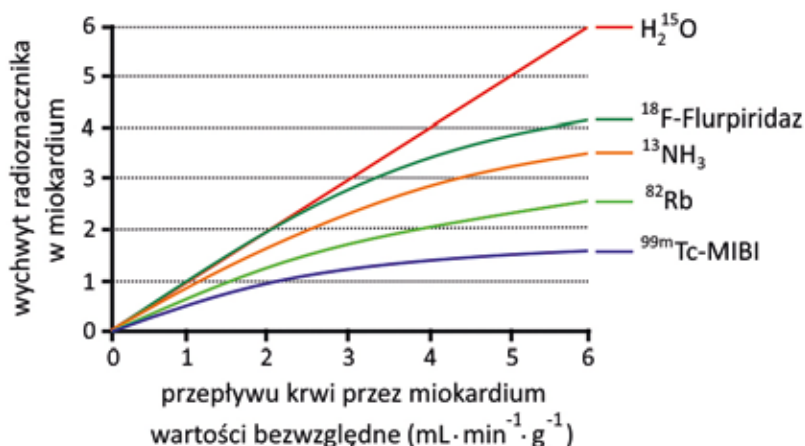
Czułość i specyficzność wysiłkowej scyntygrafii perfuzyjnej SPECT w rozpoznawaniu choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*) wynosi odpowiednio 73–92% i 63–87%, a scyntygrafii SPECT po obciążeniu lekiem naczyniorozkurczowym odpowiednio 90–91% i 75–84%<sup>6</sup>. U chorych z podejrzeniem CAD i >15-procentowym prawdopodobieństwem choroby przed testem (PTP, *pre-test probability*), scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego (jako jedno z nieinwazyjnych obciążeniowych badań obrazowych serca) stanowi ważne ogniwo w algorytmie rozpoznawania CAD i kwalifikacji do dalszych, inwazyjnych metod obrazowania i postępowania<sup>5</sup>. Nieinwazyjną obciążeniową diagnostykę obrazową (lub badanie CT tętnic wieńcowych) w kierunku niedokrwienia mięśnia sercowego zaleca się obecnie jako badanie początkowe w diagnostyce CAD u pacjentów objawowych. Diagnostykę tę zaleca się także, jeśli w badaniu CT ujawniono cechy CAD z niejasną istotnością zwężeń lub otrzymano wynik niediagnostyczny (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych B). Poza prawdopodobieństwem PTP ocenianym na podstawie płci, wieku i charakteru objawów uwzględnia się czynniki modyfikujące i określa się ostatecznie kliniczne prawdopodobieństwo CAD. Nieinwazyjne badanie w kierunku niedokrwienia (w tym SPECT lub PET) należy rozważyć preferencyjnie, jeśli występuje duże prawdopodobieństwo kliniczne CAD i jeśli prawdopodobna jest rewaskularyzacja. Ocenę ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych zaleca się u wszystkich pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaną CAD (wskazanie I-B wg wytycznych ESC z 2019 roku)<sup>5</sup>. Celem oceny jest kwalifikacja do różnych form leczenia, w szczególności identyfikacja chorych obciążonych dużym ryzykiem, którzy skorzystają z rewaskularyzacji bardziej niż tylko dzięki złagodzeniu objawów.

### Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego PET

Scyntygraficzną ocenę perfuzji mięśnia serca można także wykonać metodą PET. Badanie PET różni się od metody SPECT wykorzystaniem innego typu radioizotopów i w konsekwencji sposobem uzyskiwania obrazu, który powstaje z detekcji kwantów promieniowania gamma emitowanych po anihilacji pary pozyton-elektron. Dwa kwanty gamma, każdy o energii 511 keV, docierają jednocześnie do dwóch przeciwległych detektorów rozmieszczonych na okręgu w skanerze PET. Rozwiązanie to pozwoliło uzyskać obrazy o wyższej rozdzielczości przestrzennej niż w SPECT oraz stworzyło możliwość ilościowej oceny regionalnego przepływu krwi w wartościach bezwzględnych – w ml/g/min. W ocenie perfuzji mięśnia sercowego metodą PET znalazło zastosowanie kilka radioznaczników. Ciekawym radioznacznikiem jest rubid-82 (analog potasu,  $T_{1/2} = 76$  s), który jest pochodzenia generatorowego i cieszy się dużą popularnością zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych<sup>7</sup>. Amoniak znakowany azotem-13 ( $^{13}\text{NH}_3$ , związek ulegający pułapkowaniu w kardiomiocytach po konwersji do  $^{13}\text{N}$ -glutaminy), pochodzenia cyklotronowego ( $T_{1/2} = 9,97$  min) znajduje coraz szersze zastosowanie w ocenie perfuzji serca, także w Polsce<sup>8</sup>. Na uwagę zasługuje  $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz, który jest związkiem wykazującym powinowactwo do kompleksu mitochondrialnego 1 (MC-1). W badaniu II-fazy wykazano, że  $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz jest znacznikiem bezpiecznym oraz udowodniono jego przewagę nad klasyczną metodą SPECT pod kątem jakości obrazów, pewności interpretacyjnej i ogólnej skuteczności diagnostycznej w wykrywaniu CAD (rycina 3)<sup>9</sup>. Badanie III-fazy udowodniło wyższą czułość badania  $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz PET w diagnostyce CAD w porównaniu z badaniem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPECT<sup>10</sup>. Fluor-18 ( $T_{1/2} = 109,8$  min) może być dystrybuowany w promieniu 300–400 km z użyciem transportu lądowego, co zwiększa jego dostępność dla pracowni PET niewyposażonych we własny cyklotron. Obecnie trwają dalsze badania nad przydatnością  $^{18}\text{F}$ -flurpiridazu w diagnostyce kardiologicznej. Na rycinie 4 zestawiono różne radioznaczniki wykorzystywane do oceny perfuzji serca metodą SPECT i PET oraz porównano ich właściwości. Z ryciny tej wynika, że  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI stosowany w większości zakładów medycyny nuklearnej cechuje się najniższą efektywnością diagnostyczną, dlatego że jego wychwyty w mięśniu sercowym rośnie proporcjonalnie jedynie w niewielkim zakresie zmian przepływu krwi.  $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz wykazuje wysoką proporcjonalność wychwyty do przepływu, dlatego też (oraz z powodu wygody znakowania fluorem) można przypuszczać, że znajdzie on szerokie zastosowanie w kardiologii nuklearnej. Największą proporcjonalność wychwyty w mięśniu sercowym wykazuje woda znakowana tlenem-15 ( $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ), swobodnie dyfundujący związek, który jednak ze względu na krótki czas półrozpadu  $^{15}\text{O}$  ( $T_{1/2} = 2,06$  min) wymaga skomplikowanej aparatury doprowadzającej radioznacznik kaniulami bezpośrednio z cyklotronu do ciała pacjenta. Ponadto wysoki poziom tła naczyniowego  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  wymaga oddzielnego wyznaczenia puli krwi pacjenta radioaktywnym tlenkiem węgla ( $\text{C}^{15}\text{O}$ ) podawanym wziewnie, w celu subtrakcji tła naczyniowego<sup>11</sup>.



**Rycina 3.** Obraz perfuzji mięśnia sercowego w badaniu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPECT i  $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz PET u pacjenta z prawidłowymi tętnicami wieńcowymi. Fałszywie dodatni odwrotny defekt perfuzji w ścianie dolnej w badaniu SPECT (spowodowany pochłanianiem w tkankach miękkich) nie uwidocznił się w badaniu PET o wyższej jakości obrazów. Za zgodą wydawcy<sup>12</sup>.



**Rycina 4.** Zestawienie radiofarmaceutyków służących do badania perfuzji mięśnia sercowego. Zależność wychwyty radioizotopu w mięśniu sercowym od przepływu przez mięsień sercowy. Zaadaptowano z<sup>13</sup>.

### Scyntygraficzna ocena funkcji lewej komory serca

Ocena funkcji lewej komory serca jest możliwa praktycznie w każdym badaniu scyntygraficznym serca, pod warunkiem że będzie ono zarejestrowane równoległe z bramkowaniem sygnału EKG (*Gated-SPECT*, *Gated-PET*). Po rekonstrukcji w ten sposób zapisanych danych uzyskuje się zapis perfuzji mięśnia sercowego w poszczególnych fazach cyklu serca w postaci obrazu typu *ciné*. Odpowiedni program komputerowy w sposób automatyczny obrysowuje granice wsierdzia i ewentualnie nasierdzia, pozwalając na wyliczenie objętości, frakcji wyrzutowej oraz masy lewej komory, a także na analizę regionalnej funkcji mięśnia sercowego. Wykonywanie każdorazowo badań bramkowanych jest zalecane, gdyż nie wydłuża to istotnie czasu badania, nie wywołuje dyskomfortu u chorego ani nie zwiększa kosztu badania<sup>14</sup>.

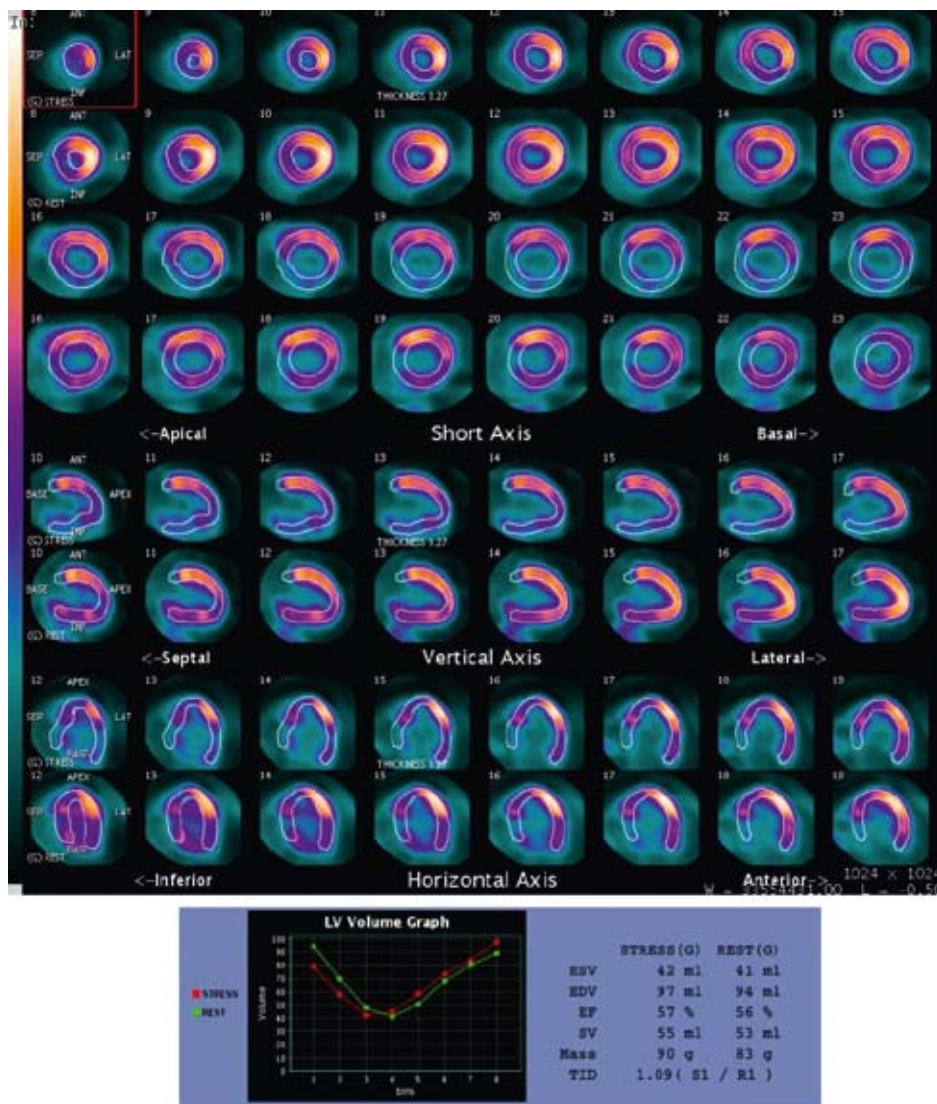
Klasycznie do oceny funkcji serca służy scyntygrafia bramkowana zbioru krwi, inaczej wentrykulografia radioizotopowa, MUGA (*multigated aquisition*) lub ERNA (*equilibrium radionuclide angiography*), która jest wykonywana po wyznakowaniu <sup>99m</sup>Tc własnych krwinek czerwonych pacjenta metodą *in vivo* lub *in vitro*. Rejestracja obrazów podczas wentrykulografii radioizotopowej odbywa się metodą planarną lub SPECT. Wyniki pomiaru frakcji wyrzutowej lewej komory LVEF (*left ventricular ejection fraction*) uzyskiwane w tym badaniu cechują się dużą powtarzalnością i wykazują wysoką korelację z innymi metodami, takimi jak echokardiografia i rezonans magnetyczny serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*), jednak w przypadku znacznego stopnia uszkodzenia funkcji lewej komory mogą pojawić się rozbieżności między tymi metodami. Zaobserwowano zwłaszcza tendencję do zaniżania pomiaru objętości EDV (*end-diastolic volume*) i ESV (*end-systolic volume*) w stosunku do CMR<sup>15</sup>. Popularność wentrykulografii radioizotopowej w codziennej praktyce kardiologicznej w Polsce jest stosunkowo niewielka, badanie bywa jednak zlecane w przypadku potrzeby monitorowania LVEF u pacjentów poddawanych kardiotoksycznej chemioterapii (np. z użyciem doksorubicyny), w przypadku niekorzystnych warunków anatomicznych (zniekształcenia klatki piersiowej, otyłość, rozedma – skutkujących brakiem odpowiedniego „okna ultrasonograficznego” dla echokardiografii) czy w celu dokładnej oceny funkcji skurczowej prawej komory serca, w której wentrykulografia radioizotopowa jest uznawana za jedną z najbardziej<sup>16,17</sup>.

Wentrykulografię radioizotopową można także wykonać metodą tzw. pierwszego przejścia (FP-RNA, *first-pass radionuclide angiography*), która polega na dożylnym podaniu radioizotopu (<sup>99m</sup>Tc-koloid siarczkowy, <sup>99m</sup>Tc-DTPA lub nadtechnecjan sodu) w formie bolusa i rejestracji serii obrazów podczas jego pierwszego przejścia przez serce, co umożliwia wyliczenie frakcji wyrzutowej zarówno lewej, jak i prawej komory oraz ocenę ewentualnych przecieków. Badanie nadal służy

w niektórych ośrodkach do kwalifikacji do kardiochirurgicznych zabiegów korekty wrodzonych wad serca u dzieci. Jednakże w aktualnych wytycznych ESC nie zawarto wskazań do wykonywania wentrykulografii radioizotopowej w schorzeniach kardiologicznych.

Ocena podstawowych parametrów hemodynamicznych lewej komory w scyntygrafii perfuzyjnej *Gated*-SPECT z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI wykazuje wysoką korelację z CMR, odpowiednio z  $r = 0,87$  dla EDV,  $r = 0,89$  dla ESV i  $r = 0,88$  dla LVEF<sup>18</sup>. We wspólnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej (EANM, *European Association of Nuclear Medicine*) i ESC dotyczących procedury wykonywania scyntygrafii perfuzyjnej serca istnieje jednak zalecenie, żeby ostrożnie podchodzić do wyników pomiarów objętości w przypadku niewielkich rozmiarów lewej komory, ponieważ EDV i ESV mogą być wówczas zaniżone, przez co LVEF może być zawyżona<sup>19</sup>. Problem z obrysowaniem granic wsierdzia i nasierdzia może się także pojawić w przypadku znacznych defektów perfuzji (np. przy pełnościennych bliznach pozawałowych), które zmuszają do przyjmowania założeń geometrycznych dotyczących kształtu lewej komory i interpolowania przebiegu granic wsierdzia.

Ocena czynnościowa lewej komory w badaniu *Gated*-PET wykazuje dużą zgodność wyników z badaniami referencyjnymi, jak CMR lub tomografia komputerowa (CT). Bramkowane badanie PET serca można wykonywać przy okazji badania perfuzji mięśnia sercowego, z użyciem np.  $^{13}\text{NH}_3$  (rycina 5) lub  $^{82}\text{Rb}$  lub oceny żywotności miokardium ( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksyglukoza) (patrz niżej)<sup>8,7,20</sup>.



**Rycina 5.** Badanie perfuzji mięśnia sercowego metodą *Gated*-PET z użyciem amoniaku znakowanego azotem-13 ( $^{13}\text{NH}_3$ ), z oceną funkcjonalną lewej komory. Dzięki uprzejmości profesora Philippa A. Kaufmanna, Klinika Medycyny Nuklearnej, Szpital Uniwersytecki w Zurychu, Szwajcaria.

### Ocena żywotności mięśnia sercowego w badaniu PET

Zgodnie z wytycznymi ESC/EACTS (Europejskie Stowarzyszenie Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej, *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) z 2018 roku, dotyczącymi rewaskularyzacji mięśnia sercowego, użycie nieinwazyjnych badań obrazowych, takich jak CMR, echokardiografia obciążeniowa, SPECT lub PET można rozważyć w ocenie niedokrwienia i żywotności mięśnia sercowego u pacjentów z niewydolnością serca (HF, *heart failure*) i CAD, uważanych za kandydatów do rewaskularyzacji wieńcowej, przed podjęciem decyzji o rewaskularyzacji (klasa zaleceń – IIB, poziom wiarygodności danych B). Mięsień sercowy wykazuje zdolność adaptacji do warunków niedokrwienia, co pozwala utrzymać jego integralność strukturalną i czynnościową. W warunkach fizjologii głównym substratem odżywczym miokardium są kwasy tłuszczowe, w mniejszym stopniu glukoza, natomiast niedokrwiony mięsień sercowy, z zachowanym resztkowym przepływem, metabolizuje glukozę w procesie beztlenowej glikolizy do kwasu mlekowego. Opisana zmiana metabolizmu jest stanem potencjalnie odwracalnym pod warunkiem przywrócenia prawidłowego przepływu wieńcowego. Całkowite ograniczenie przepływu przez naczynie wieńcowe skutkuje natomiast nieodwracalnymi zmianami metabolicznymi, a w konsekwencji zawałem i martwicą mięśnia sercowego. Stwierdzenie zachowanego metabolizmu  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksyglukozy ( $^{18}\text{F}$ -FDG) jest zatem markerem żywotności mięśnia sercowego, a brak metabolizmu  $^{18}\text{F}$ -FDG wskazuje na obumarły mięsień. Poniżej omówiono sposoby oceny żywotności mięśnia sercowego metodą PET<sup>21</sup>.

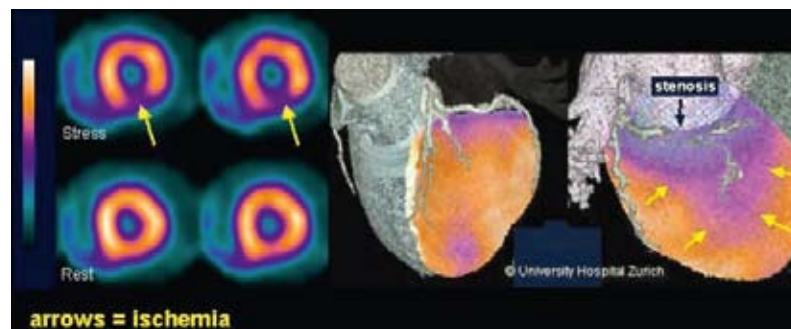
Ocenę metabolizmu glukozy w mięśniu sercowym z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG poprzedzać winna ocena perfuzji w badaniu PET z użyciem  $^{82}\text{Rb}$  lub  $^{13}\text{N}$ -amoniaku lub w przypadku braku dostępności wymienionych znaczników – w badaniu SPECT z  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI. Badanie  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET wymaga odpowiedniego przygotowania pacjenta, które ma na celu pobudzenie metabolizmu glukozy i wyhamowanie metabolizmu kwasów tłuszczowych w sercu. Z tego powodu pacjent powinien zgłosić się na badanie będąc minimum od sześciu godzin na czczo, a następnie otrzymać 25–50 g glukozy doustnie w celu stymulacji wydzielania endogennej insuliny, która między innymi obniża poziom kwasów tłuszczowych w osoczu. W niektórych przypadkach podaje się dodatkowo egzogenną insulinę lub stosuje hiperinsulinemiczną euglikemiczną klamrę metaboliczną. Łączna ocena perfuzji i metabolizmu mięśnia sercowego pozwala uzyskać określony wzorzec perfuzyjno-metaboliczny. Wynik typu *mismatch*, oznaczający prawidłowy metabolizm glukozy w obszarze upośledzonej perfuzji, przemawia za obecnością zamrożonego, ale żywotnego mięśnia sercowego (*hibernating myocardium*), natomiast wynik typu *match*, oznaczający jednocześnie zaburzony przepływ krwi i metabolizm, wskazuje na brak żywotnego mięśnia sercowego lub bliznę<sup>21</sup>.

Początkowe wyniki dotyczące wartości prognostycznej badania PET u chorych z HF kwalifikowanych do leczenia inwazyjnego były obiecujące. W badaniu Di Carli i wsp. w grupie 36 pacjentów z rozpoznaniem kardiomiopatii niedokrwiennej z wynikiem oceny żywotności typu *mismatch* częściej obserwowano poprawę wydolności serca (m.in. złagodzenie objawów niewydolności serca oraz zwiększenie codziennej aktywności życiowej) po rewaskularyzacji niż w grupie z wynikiem typu *match*<sup>22</sup>. Haas i wsp. wykazali rzadsze występowanie powikłań okołoperacyjnych i lepszy wynik rocznej obserwacji w grupie 76 pacjentów z chorobą trzech naczyń i upośledzoną funkcją lewej komory z wynikiem *mismatch* kwalifikowanych do rewaskularyzacji<sup>23</sup>. W jednym z późniejszych badań, opartych na większych grupach pacjentów, w podgrupie 487 z 601 pacjentów w badaniu STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*) stwierdzono istotny związek między wynikami leczenia rewaskularyzacyjnego a żywotnością mięśnia sercowego w PET w analizie jednoczynnikowej, natomiast nie uzyskano potwierdzenia korzystnego wpływu badania PET w analizie wieloczynnikowej. Z tego powodu sugeruje się, żeby diagnostyczna ocena żywotności nie była jedyną strategią wykorzystywaną przy wyborze optymalnego leczenia pacjentów z HF<sup>24</sup>.

### Metody hybrydowe

Metody hybrydowe opierają się na łącznej interpretacji obrazów czynnościowych i anatomicznych uzyskanych bezpośrednio po sobie za pomocą dwóch oddzielnych urządzeń lub dwóch urządzeń zintegrowanych w gammakamerze hybrydowej<sup>25</sup>. Skonstruowanie gammakamer hybrydowych, takich jak SPECT/CT (połączenie gammakamery scyntylicyjnej z tomografem komputerowym), PET/CT (połączenie skanera PET z tomografem komputerowym) i PET/MR (połączenie skanera PET z rezonansem magnetycznym) umożliwiło precyzyjną fuzję obrazów scyntygraficznych i radiologicznych uzyskanych niemal jednocześnie, bez zmiany pozycji pacjenta pomiędzy jednym a drugim badaniem. W diagnostyce CAD odniesienie lokalizacji i rozległości defektu perfuzji mięśnia sercowego uwidocznionego w SPECT lub PET do stopnia zwężenia naczynia wieńcowego unaczyniającego ten region w CT naczyń wieńcowych może mieć kapitalne znaczenie w podejmowaniu decyzji terapeutycznych dotyczących rewaskularyzacji. W retrospektywnej, jednoosrodkowej pracy autorstwa Pazhenkottil i wsp. z 2018 roku, obejmującej 428 pacjentów kierowanych na nieinwazyjną diagnostykę z powodu CAD lub jej podejrzenia, wykazano, że wynik łącznej oceny perfuzji i anatomii naczyń wieńcowych był ważnym czynnikiem prognostycznym występowania poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowych (MACE, *major adverse cardiac events*) i śmiertelności. Obecność odwracalnych ubytków perfuzji w SPECT skorelowanych z >50-procentową stenozą naczynia wieńcowego w nieinwazyjnej koronarografii (*matched findings*) wiązała się z najwyższym rocznym odsetkiem MACE (21,8%) i roczną śmiertelnością (4,6%). Natomiast występowanie nieskorelowanych defektów perfuzji i zwężeń w naczyniach wieńcowych (*unmatched findings*) wiązało się z ryzykiem MACE na poziomie 9,0% i śmiertelnością na poziomie 2,9%. Najlepsze rokowanie wykazywali pacjenci bez zaburzeń perfuzji i bez istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych, odpowiednio z roczną częstotliwością MACE wynoszącą 2,4% i odsetkiem zgonów równym 0,8%<sup>26</sup>. Należy zaznaczyć, że badania SPECT i CT w przytoczonej pracy były wykonywane na oddzielnych wolnostojących aparatach, z fuzją 3D dwóch rodzajów obrazów wykonaną *post hoc* za pomocą odpowiedniego oprogramowania (rycina 6).

Wykonanie dodatkowego badania CT pozwala uzyskać jeszcze jeden ważny parametr diagnostyczny w kardiologii, a mianowicie stopień uwapnienia tętnic wieńcowych, czyli *calcium score* (CACS), wyrażany w jednostkach Agatston, mający potwierdzoną wartość prognostyczną zdarzeń sercowych i śmiertelności u pacjentów bezobjawowych<sup>27</sup>.



**Rycina 6.** Fuzja 3D scyntygrafii perfuzyjnej serca z nieinwazyjną koronarografią wykonaną 64-rzędowym tomografem komputerowym. Odwracalny ubytek perfuzji widoczny w ścianie dolno-bocznej, korespondujący ze zwężeniem gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej. University Hospital Zürich, Switzerland. Society of Nuclear Medicine's (SNM) 2006 Image of the Year. Za zgodą wydawcy<sup>28</sup>.

Istnieje sporo doniesień podkreślających zalety połączenia metody PET i MRI (rezonansu magnetycznego, *magnetic resonance imaging*) w jednym urządzeniu hybrydowym PET/MR<sup>29</sup>. Zarówno PET, jak i MRI od dawna służą do diagnostyki wielu schorzeń kardiologicznych, a ich połączenie (dostępne komercyjnie od 2010 roku) może przyczynić się do jeszcze skuteczniejszego wykorzystania tych dwóch modalności. W badaniu PET/MR można zastosować zarówno radioznaczniki służące do oceny perfuzji i metabolizmu mięśnia sercowego metodą PET, jak również kontrast radiologiczny oparty na związkach gadolinu, który wzbogaca ocenę w MRI. Potencjalne zastosowania PET/MR w kardiologii są bardzo szerokie i mogą obejmować: diagnostykę CAD, w tym ocenę rozległości zawału mięśnia sercowego, ocenę stopnia HF, diagnostykę chorób zapalnych serca, np. zapalenie mięśnia sercowego lub sarkoidozę, jak również diagnostykę guzów serca.

## Rola scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej płuc w diagnostyce zatorowości płucnej

Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna (V/P, *ventilation/perfusion*) stanowi zestawienie dwóch badań scyntygraficznych, z których jedno służy ocenie drożności dróg oddechowych (badanie wentylacyjne), a drugie stanu krążenia płucnego (badanie perfuzyjne). Scyntygrafia wentylacyjna płuc jest wykonywana po dodaniu domieszki gazu promieniotwórczego do powietrza, którym oddycha pacjent przez specjalny ustnik podczas badania. Gaz ten może stanowić: aerozol <sup>99m</sup>Tc-DTPA<sup>1</sup>, Technegas®<sup>2</sup> lub szlachetny gaz promieniotwórczy, np. krypton-81m. Wybór preparatu gazowego podyktowany jest najczęściej lokalną dostępnością produktu. Scyntygrafia perfuzyjna płuc obrazuje natomiast rozmieszczenie znakowanych makroagregatów albuminowych (<sup>99m</sup>Tc-MAA) w naczyniach włosowatych krążenia płucnego. Zawiesina ok. 400 tys. cząstek <sup>99m</sup>Tc-MAA podawana jest drogą dożylną bezpośrednio przed badaniem. Średnica MAA wynosi 10–90 μm, co powoduje ich blokadę w kapilarach płucnych mierzących ok. 8 μm. Wywołana w ten sposób przejściowa mikrozatorowość płucna dotyczy 1/1000–1/2000 kapilar płucnych i jest bezpieczna dla pacjenta, nie skutkując mierzalnymi ani odczuwalnymi zaburzeniami perfuzji płucnej. Mimo to dla zwiększenia bezpieczeństwa można rozważyć redukcję liczby cząstek MAA w przypadku: nadciśnienia płucnego, przecieku z prawa na lewo, przebytej pneumonektomii, przeszczepionego jednego płuca oraz u dzieci. MAA są niestabilne i rozpadają się z czasem połowicznego rozpadu 2–4 godzin do mniejszych cząstek o średnicy poniżej 8 μm, przywracając prawidłowy przepływ w naczyniach włosowatych płuc<sup>30</sup>.

Najczęstszym wskazaniem do wykonania scyntygrafii V/P jest podejrzenie zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*) i związanego z nią przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*). Rzadziej badanie wykonuje się w celach: diagnostyki płuc przed i po zabiegach operacyjnych, oceny rozmieszczenia leków inhalowanych czy oceny radioklirensu płucnego jako czasu potrzebnego do usunięcia znacznika z płuc poprzez barierę pęcherzykowo-włośniczkową. W diagnostyce PE ważne jest określenie tzw. parametru V/P, czyli stosunku wentylacji do perfuzji. W przypadku stwierdzenia wyniku typu V/P *mismatch*, czyli defektu perfuzji w obszarze o zachowanej wentylacji, należy podejrzewać tło zatorowe zmian, przy czym zaburzenie perfuzji powinno obejmować co najmniej jeden segment płucny lub dwa obszary subsegmentalne. Ponadto podkreśla się, że obraz defektów perfuzji podejrzanych o tło zatorowe powinien odzwierciedlać anatomie krążenia płucnego, czyli mieć kształt „klina” zwróconego podstawą do obwodowej części płuca, a wierzchołkiem do wnęki płucnej (rycina 7).

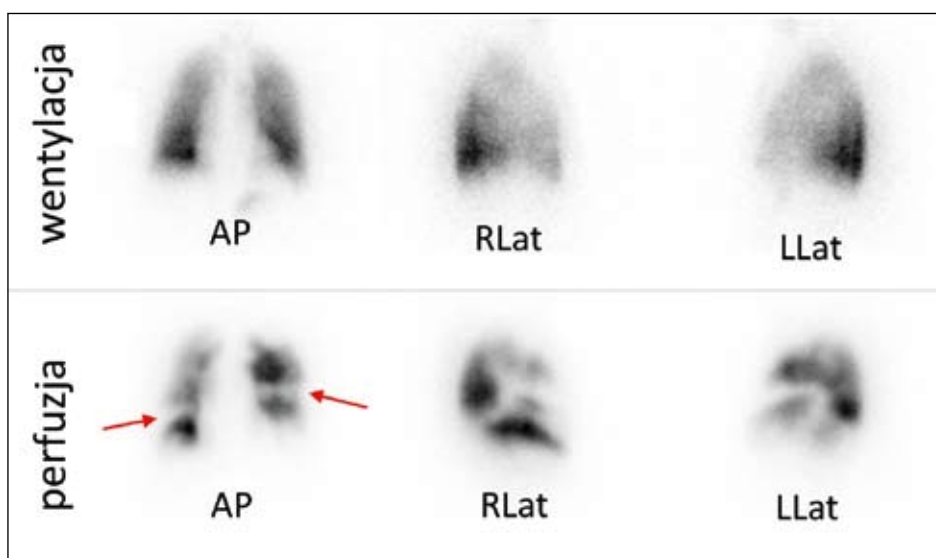
<sup>1</sup> DTPA – *diethylenetriamineopentaacetic acid*, kwas dietylenotriaminopentaoctowy.

<sup>2</sup> Gazowa zawiesina cząstek grafitu o średnicy ok. 30 nm znakowanych technetem-99m.



Przyjęcie powyższych kryteriów pozwala wykrywać świeżą zatorowość płucną w scyntygrafii V/P wykonanej metodą SPECT z czułością 96–99% i specyficznością 96–98%, z 1–4% obrazów nie-diagnostycznych<sup>30</sup>.

Według aktualnych wytycznych ESC/ERS (*European Respiratory Society*, Europejskie Towarzystwo Oddechowe,) dotyczących diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej **należy rozważyć** przyjęcie rozpoznania PE (bez dalszych badań), jeśli wynik planarnej scyntygrafii V/P wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo PE (wskazanie IIa-B) i **można rozważyć** wykonanie scyntygrafii V/P metodą SPECT w celu rozpoznania PE (wskazanie IIb-B)<sup>31</sup>. Niższa klasa zaleceń dla scyntygrafii V/P SPECT wynika z faktu, że metoda SPECT jest nowsza niż scyntygrafia planarna i większość dotychczasowych dowodów na jej skuteczność ma charakter retrospektywny. Podkreśla się konieczność przeprowadzenia większych, prospektywnych badań w celu walidacji metody SPECT. Warto zaznaczyć, że prawidłowy obraz perfuzji płucnej w badaniu planarnym praktycznie wyklucza PE, bez konieczności wykonywania dalszych badań (zalecenie I-A w aktualnych wytycznych ESC/ERS).

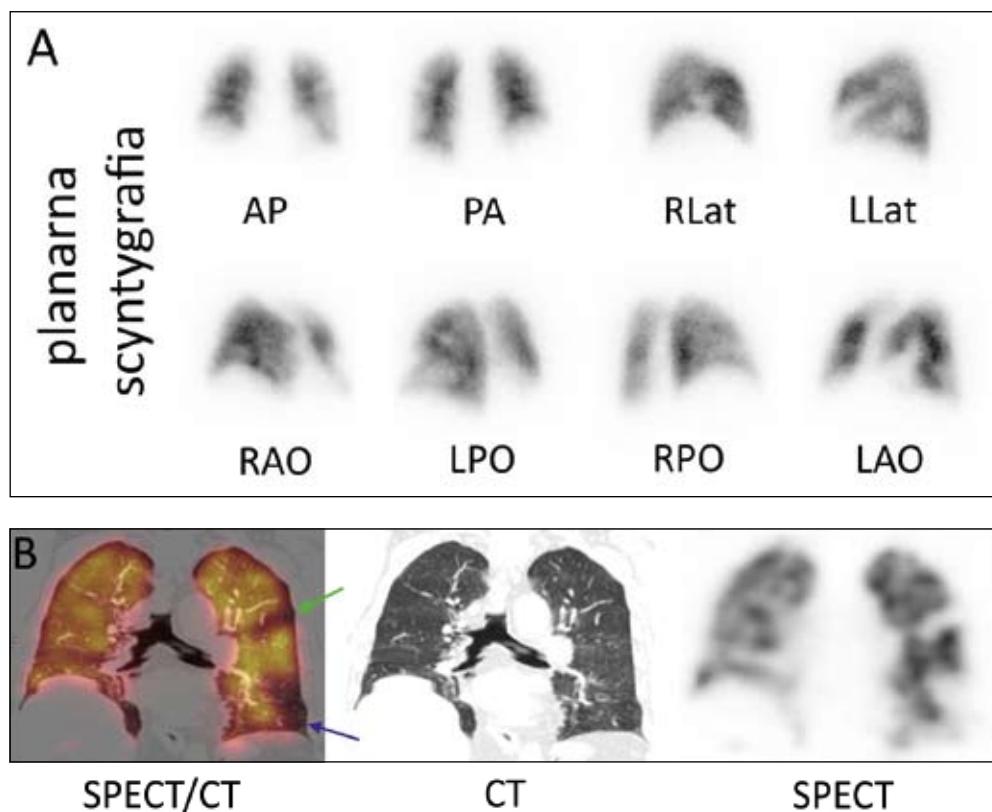


**Rycina 7.** Planarna scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna: segmentalne defekty perfuzji „klinowatego” kształtu (strzałki), z korespondującym prawidłowym obrazem wentylacji – cechy zatorowości płucnej. Dzięki uprzejmości dra Stanisława Piszczka, Zakład Medycyny Nuklearnej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa. Projekcje: AP – przednia, RLat – boczna prawa, LLat – boczna lewa.

W sytuacji braku dostępności do aparatury umożliwiającej wykonanie scyntygrafii wentylacyjnej warto wykonać radiologiczne zdjęcie klatki piersiowej lub poszerzyć badanie SPECT o CT (bez kontrastu dożylnego). Umożliwia to budowa współczesnych gammakamer, które coraz częściej mają strukturę hybrydową (SPECT/CT). Fuzja obrazu scyntygraficznego SPECT z obrazem CT pozwala ocenić perfuzję płucną w korelacji z obrazem radiologicznym miąższu płucnego, co jest przydatne zwłaszcza w przypadku potrzeby zróżnicowania przyczyn zaburzonej perfuzji, które mogą być inne niż zator płucny (np. guz, zmiana zapalna, ropień, zmiany po radioterapii, zwłóknienia, rozedma, niedodma i inne). Zaś stwierdzenie ubytku perfuzji w badaniu SPECT z korespondującym prawidłowo upowietrzonym miąższem płucnym w CT skłania diagnostę w kierunku rozpoznania PE. Rozwiązanie to może zatem potencjalnie zwiększyć specyficzność samego badania perfuzyjnego w wykrywaniu PE, co zaczyna znajdować potwierdzenie w doniesieniach na ten temat<sup>32–34</sup>.

Rozpoznanie przewlekłej zatorowości płucnej, jako przyczyny CTEPH, nastęrcza więcej trudności, ponieważ z czasem w wyniku fibrylizacji dochodzi do częściowej reperfuzy zmian zatorowych i wygładzenia ich pierwotnie ostrych granic. Również w tej sytuacji pomocne jest

uzupełnienie planarnej scyntygrafii perfuzyjnej o badanie SPECT/CT (rycina 8). Zgodnie z wytycznymi ESC/ERS dotyczącymi rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego z 2015 roku scyntygrafia V/P może stanowić badanie przesiewowe w rozpoznawaniu CTEPH z uwagi na większą czułość niż angio-CT naczyń płucnych. Czulość i specyficzność planarnej scyntygrafii V/P w diagnozowaniu CTEPH wynosi odpowiednio 96–97% i 90–95%, natomiast prawidłowy obraz scyntygrafii skutecznie wyklucza CTEPH<sup>30,31</sup>.



**Rycina 8.** Scyntygrafia perfuzyjna płuc wykonana metodą planarną (A) oraz tomograficzną hybrydową (SPECT/CT, B) u 78-letniego pacjenta po pięciu miesiącach od rozpoznaniu nasilonej obustronnej zatorowości płucnej w angio-CT naczyń płucnych. Na scyntygramach uwidoczniono dwa defekty perfuzji: w segmencie 4 (niebieska strzałka) i w części segmentu 1+2 lewego płuca (zielona strzałka), z prawidłowo upowietrżonym mięszem płucnym w CT – odpowiadające zmianom zatorowym. Zakład Medycyny Nuklearnej, Gdański Uniwersytet Medyczny, materiał własny. Projekcje: AP – przednia, RLat – boczna prawa, LLat – boczna lewa, RAO – prawa przednia skośna, LPO – lewa tylna skośna, RPO – prawa tylna skośna, LAO – lewa przednia skośna.

SPECT/CT (*single-photon emission computed tomography*) – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu/tomografia komputerowa

Ograniczeniem scyntygrafii V/P w diagnostyce różnicowej tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) są niejednoznaczne wyniki tego badania w przypadku choroby zarostowej żył płucnych (PVOD, *pulmonary veno-occlusive disease*), będącej rzadką (ok. 10%) przyczyną idiopatycznego PAH. Obraz scyntygraficzny w PVOD może być zarówno prawidłowy, jak i wskazywać na obecność ubytków perfuzji płucnej niepokrywających się z zaburzeniami wentylacji<sup>35–37</sup>.

Brak perfuzji lub znaczna hipoperfuzja jednego płuca rzadko jest związana z PE i wśród przyczyn takiego zaburzenia należy w pierwszej kolejności uwzględnić: guz okolicy wnęki płuca, patologiczny proces w śródpiersiu, wrodzoną anomalię naczyniową czy rozwarstwienie aorty. Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna praktycznie nie posiada przeciwwskazań klinicznych. Ponadto, biorąc pod uwagę niższe obciążenie radiacyjne (2 mSv vs. 3–10 mSv dla angio-CT naczyń płucnych) i brak konieczności stosowania jodowego środka kontrastowego, badanie scyntygra-

ficzne jest preferowane u pacjentów młodych, kobiet (w tym także w ciąży, obowiązuje tu maksymalna redukcja aktywności promieniotwórczej  $^{99m}\text{Tc-MAA}$ ), u chorych z wywiadem anafilaksji po podaniu kontrastu oraz u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek<sup>31</sup>.

Podsumowując, dobór metody diagnostycznej do oceny PE zależy od wielu czynników, z których ważną rolę pełni miejscowa dostępność, zwłaszcza jeśli chodzi o ocenę wentylacji płucnej. Ponadto należy mieć na uwadze fakt, iż zakłady medycyny nuklearnej w większości nie wykonują swoich procedur w trybie ostrodyżurkowym.

## Podsumowanie

Metody scyntygraficzne od lat służą diagnostyce schorzeń kardiologicznych i pneumonologicznych, mając ugruntowaną pozycję w wytycznych postępowania klinicznego w tych schorzeniach. Główne wskazanie do badań scyntygraficznych w kardiologii stanowią CCS, w których badania SPECT i PET pozwalają precyzyjnie ocenić nasilenie i rozległość zmian niedokrwiennych. Wieloletnie doświadczenie zdobyte na podstawie badań scyntygraficznych wykonanych w wielotysięcznych grupach pacjentów przekłada się na wiarygodną ocenę rokowania i wskazań do rewaskularyzacji. Rozwój nowoczesnej aparatury, takiej jak cyfrowy skaner PET/CT, jak również wprowadzenie do codziennej praktyki nowych radioznaczników służących ocenie perfuzji mięśnia sercowego (np.  $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz) może przyczynić się do jeszcze dokładniejszej diagnostyki scyntygraficznej zmian niedokrwiennych w sercu.

W pneumonologii metody scyntygraficzne zajmują ważne miejsce przede wszystkim w diagnostyce PE oraz związanego z nią CTEPH. W wytycznych podkreśla się szczególnie rolę prawidłowego wyniku scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej, który skutecznie wyklucza PE lub etiologię zatorową nadciśnienia płucnego. Metody tomograficzne, w tym hybrydowe, jak SPECT/CT, mają szansę zwiększyć dokładność diagnostyki pneumonologicznej, zwłaszcza jej specyficzność w określaniu przyczyn zaburzonej perfuzji płucnej.

## Podziękowania

Uprzejmie dziękuję pani dr Bognie Brockhuis z Zakładu Medycyny Nuklearnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za udostępnienie scyntygramów perfuzji płucnej.

**Tabela 1.** Zestawienie najważniejszych badań scyntygraficznych serca i płuc omówionych w rozdziale

Badanie	Wskazania kliniczne	Radioznaczniki	Obciążenie radiacyjne (dawka efektywna)	Interpretacja obrazu	Uwagi
<b>Scyntygrafia perfuzyjna serca SPECT</b>	1. Podejrzenie CAD 2. Ocena rozległości niedokrwienia miokardium w CAD	<sup>99m</sup> Tc-MIBI	Łącznie badania obciążeniowo-sporocynkowe: 9,4 mSv	Odwracalne niedokrwienie >10% LV – wskazanie do diagnostyki/leczenia inwazyjnego	Czułość w wykrywaniu CAD 73–92%, specyficzność 63–87%
<b>Scyntygrafia perfuzyjna serca PET</b>	jw.	<sup>82</sup> Rb <sup>13</sup> NH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> <sup>15</sup> O <sup>18</sup> F-flurpiridaz	<sup>82</sup> Rb 4,6 mSv <sup>13</sup> NH <sub>3</sub> 2,4 mSv H <sub>2</sub> <sup>15</sup> O 2,5 mSv <sup>18</sup> F-flurpiridaz 6,1 mSv	jw.	Znaczniki PET mają lepszy stosunek wychwytu do przepływu w por. z <sup>99m</sup> Tc-MIBI; wyższa czułość i specyficzność w wykrywaniu CAD niż SPECT
<b>Ocena metabolizmu mięśnia serca w PET</b>	Ocena żywotności m. sercowego	Znacznik perfuzyjny + <sup>18</sup> F-FDG	dla <sup>18</sup> F-FDG-PET: 8,0 mSv	Wynik typu <i>mismatch</i> (zaburzona perfuzja + prawidłowy metabolizm) – żywotny zamrożony m. sercowy; Wynik typu <i>match</i> (zaburzona perfuzja + zaburzony metabolizm) – obumarły m. sercowy;	Stosowana relatywnie rzadko; kwalifikacja do rewaskularyzacji obecnie głównie na podstawie oceny niedokrwienia
<b>Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc</b>	Podejrzenie zatorowości płucnej	Znacznik gazowy (aerozol <sup>99m</sup> Tc-DTPA, Technegas® lub szlachetny gaz promieniotwórczy, np. krypton-81m); Znacznik perfuzyjny <sup>99m</sup> Tc-MAA	Sc. wentylacyjna: (aerozol <sup>99m</sup> Tc-DTPA): <0,2 mSv;  Sc. perfuzyjna: 2,0 mSv	Wynik typu <i>mismatch</i> (prawidłowa wentylacja + zaburzona perfuzja w 1 segmencie płucnym lub w ≥2 obszarach subsegmentalnych) – zatorowość płucna; Wynik typu <i>match</i> (zaburzona wentylacja + zaburzona perfuzja) – inne przyczyny zaburzonej perfuzji;	Prawidłowy obraz perfuzji płuc – praktycznie wyklucza zatorowość płucną; zalety wykonania niskodawkowej CT (≈ 2 mSv) w scyntygrafii perfuzyjnej (badanie SPECT/CT)
<b>Scyntygrafia bramkowana zbioru krwi (wentrykulografia radioizotopowa, MUGA, ERNA)</b>	Ocena funkcji serca	Erytrocyty pacjenta znakowane <sup>99m</sup> Tc	7,8 mSv	Pomiar frakcji wyrzutowej lewej i prawej komory; Pomiar objętości EDV i ESV	Wysoka powtarzalność pomiarów

Dawki efektywne na podstawie<sup>10,38</sup>.

CAD (*coronary artery disease*) – choroba niedokrwienności serca, DTPA (*diethylenetriamineopentaacetic acid*) – kwas dietylenotriaminopentaoctowy, EDV (*end-diastolic volume*) – objętość końcoworozkurczowa, ERNA (*equilibrium radionuclide angiography*) – scyntygrafia bramkowana zbioru krwi, ESV (*end-systolic volume*) – objętość końcowoskurczowa, FDG (*fluorodeoxyglucose*) – fluorodeoksyglukoza, LV (*left ventricle*) – lewa komora serca, MAA – makroagregaty albuminowe, MIBI – metoksy-izobutylo-izonitryl, MUGA (*multigated acquisition*) – scyntygrafia bramkowana zbioru krwi, PET (*positron emission tomography*) – pozytonowa tomografia emisyjna, SPECT/CT (*single photon emission computed tomography/computed tomography*) – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu/tomografia komputerowa, SPECT (*single photon emission computed tomography*) – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu

## PIŚMIENNICTWO

1. Ślubowski T, Ślubowska M, Kujawa M. Diagnostyka biologiczna i molekularna w nowotworach piersi Część II. Profilowanie i obrazowanie procesów biologicznych. *Współczesna Onkologia*. 2007;11:344–349.
2. Okada RD, Glover D, Gaffney T, et al. Myocardial kinetics of technetium 99m-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation*. 1988;77:491–498.
3. Lieu HD, Shryock JC, von Mering GO, et al. Regadenoson, a selective A2A adenosine receptor agonist, causes dose-dependent increases in coronary blood flow velocity in humans. *J Nucl Cardiol*. 2007;14:514–520.
4. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107:2900–2907.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407–477.
6. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej w 2013 roku. *Kardiologia Pol*. 2013;71:243–318.
7. Chander A, Brenner M, Lautämaki R, et al. Comparison of Measures of Left Ventricular Function from Electrocardiographically Gated 82Rb PET with Contrast-Enhanced CT Ventriculography: A Hybrid PET/CT Analysis. *J Nucl Med*. 2008;49:1643–1650.
8. Khorsand A, Graf S, Eidherr H, et al. Gated Cardiac 13N-NH3 PET for Assessment of Left Ventricular Volumes, Mass, and Ejection Fraction: Comparison with Electrocardiography-Gated 18F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2005;46:2009–2013.
9. Berman DS, Maddahi J, Tamarappoo BK, et al. Phase II safety and clinical comparison with single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: flurpiridaz F 18 positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:469–477.
10. Maddahi J, Lazewatsky J, Udelson JE, et al. Phase-III Clinical Trial of Fluorine-18 Flurpiridaz Positron Emission Tomography for Evaluation of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:391–401.
11. Hofman HA, Knaapen P, Boellaard R, et al. Measurement of left ventricular volumes and function with O-15-labeled carbon monoxide gated positron emission tomography: Comparison with magnetic resonance imaging. *J Nucl Cardiol*. 2005;12:639–644.
12. Davidson CQ, Phenix CP, Tai TC, et al. Searching for novel PET radiotracers: imaging cardiac perfusion, metabolism and inflammation. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;8:200–227.
13. Knaapen P, Stuijzfand WJ, Driessen RS, et al. Incremental Value of Hybrid PET/CT in Patients with Coronary Artery Disease - Scientific Figure on ResearchGate. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2015;8:9312.
14. Persson E, Carlsson M, Palmer J, et al. Evaluation of left ventricular volumes and ejection fraction by automated gated myocardial SPECT versus cardiovascular magnetic resonance. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2005;25:135–141.
15. Sibille L, Bouallegue FB, Bourdon A, et al. Comparative values of gated blood-pool SPECT and CMR for ejection fraction and volume estimation. *Nucl Med Commun*. 2011;32:121–128.
16. Cytawa W, Romanowicz G, Gruchała M, et al. Wentrykulografia radioizotopowa we współczesnej praktyce kardiologicznej w Polsce. *Choroby Serca i Naczyń*. 2016;13:235–243.
17. Nichols KJ, Jain D. Right ventricular parameters: prospect for routine assessment by equilibrium radionuclide angiographic SPECT. *Nucl Med Commun*. 2007;28:155–157.
18. Kondo C, Fukushima K, Kusakabe K. Measurement of left ventricular volumes and ejection fraction by quantitative gated SPET, contrast ventriculography and magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:851–858.
19. Hesse B, Tägil K, A. Cuocolo A, et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:855–897.
20. Li Y, Wang L, Zhao S-H, et al. Gated F-18 FDG PET for Assessment of Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction Using QGS and 4D-MSPECT in Patients with Heart Failure: A Comparison with Cardiac MRI. *PLoS ONE*. 2014;9:e80227.
21. Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, et al. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol*. 2016;23:1187–1226.
22. Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, et al. Quantitative Relation Between Myocardial Viability and Improvement in Heart Failure Symptoms After Revascularization in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;92:3436–3444.
23. Haas F, Haehnel CJ, Picker W, et al. Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1693–1700.
24. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego (2018). *Kardiologia Pol*. 2018;76:1585–1664.
25. Giannopoulos AA, Gaemperli O. Hybrid Imaging in Ischemic Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71:382–390.

26. Pazhenkottil AP, Benz DC, Gräni C, et al. Hybrid SPECT Perfusion Imaging and Coronary CT Angiography: Long-term Prognostic Value for Cardiovascular Outcomes. *Radiology*. 2018;288:694–702.
27. Seitun S, Clemente A, Maffei E, et al. Prognostic value of cardiac CT. *Radiol Med*. 2020;125:1135–1147.
28. Batchelor JS. Cardiac SPECT/CT fusion captures SNM's Image of the Year. <https://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=sup&sub=mol&pag=dis&ItemID=71235>.
29. Nensa F, Bamberg F, Rischpler C, et al. Hybrid cardiac imaging using PET/MRI: a joint position statement by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Radiol*. 2018;28:4086–4101.
30. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2429–2451.
31. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41:543–603.
32. Le Roux P-Y, Robin P, Delluc A, et al. Additional value of combining low-dose computed tomography to V/Q SPECT on a hybrid SPECT-CT camera for pulmonary embolism diagnosis. *Nucl Med Commun*. 2015;36:922–930.
33. Simanek M, Koranda P. The benefit of personalized hybrid SPECT/CT pulmonary imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;6:215–222.
34. Wang L, Wang M, Yang T, et al. A Prospective, Comparative Study of Planar and Single-photon Emission Computed Tomography Ventilation/Perfusion Imaging for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Nucl Med*. 2020;61:1832–1838.
35. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku. *Kardiologia Polska*. 2015;73:1127–1206.
36. Seferian A, Helal B, Jaïs X, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2012;40:75–83.
37. Szturmowicz M, Kacprzak A, Szolkowska M, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: pathogenesis, risk factors, clinical features and diagnostic algorithm state of the art. *Adv Respir Med*. 2018;86:131–141.
38. Picano E, Vano E, Rehani MM, et al. The appropriate and justified use of medical radiation in cardiovascular imaging: a position document of the ESC Associations of Cardiovascular Imaging, Percutaneous Cardiovascular Interventions and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 2014;35:665–672.

# Akwizycja jam prawego serca i krążenia płucnego w badaniu tomokomputerowym

Dorota Kulawiak-Gałąska, Rafał Gałąska

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Tomografia komputerowa jest po echokardiografii i rezonansie magnetycznym badaniem kolejnego rzutu używanym do oceny prawego serca
- Jego zalety to wysoka rozdzielczość przestrzenna, krótki czas badania oraz możliwość jednoczesnej oceny miąższu płucnego, którego choroby prowadzą do zmian w krążeniu płucnym i wtórnie także do zmian wielkości oraz funkcji prawego serca
- Wadą natomiast jest niska rozdzielczość czasowa, co skutkuje tendencją do niedoszacowania wartości frakcji wyrzutowej oraz objętości wyrzutowej prawej komory

## Wprowadzenie

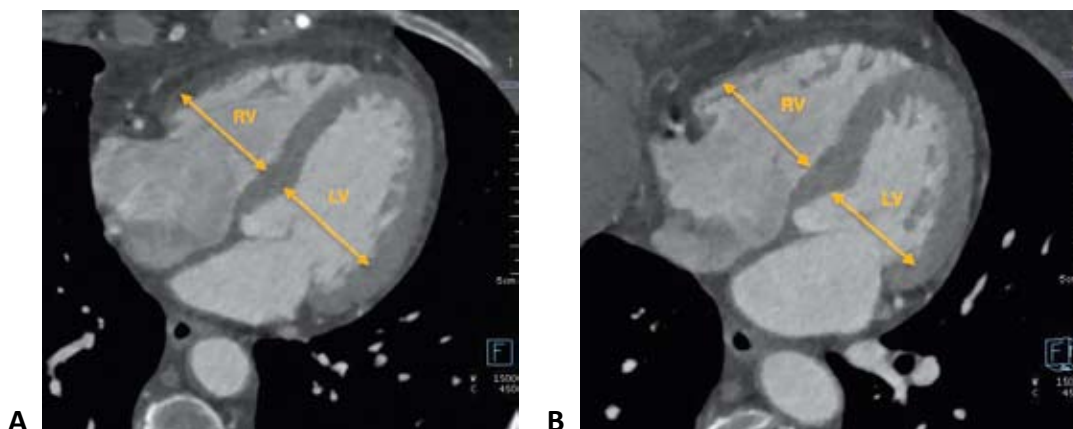
Głównym zastosowaniem tomografii komputerowej serca (CT, *computed tomography*) jest obecnie ocena stopnia zaawansowania choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*). W związku z tym większość opracowanych protokołów badania ma na celu uzyskanie maksymalnego stężenia kontrastu w jamach lewego serca. W rezultacie stopień zakontrastowania jam prawego serca jest różny i najczęściej niesatysfakcjonujący. Poprzez zmianę ilości i prędkości podawania kontrastu oraz czasu rozpoczęcia skanowania można uzyskać diagnostyczny poziom zakontrastowania jam prawego serca. Jednofazowe podawanie kontrastu często prowadzi do powstawania artefaktów w postaci smużenia w prawym przedsionku (*streak artefact*), co wiąże się z obecnością dużego stężenia nierozcieńczonego jodowego środka kontrastowego. Z drugiej strony dwufazowe podawanie kontrastu z następczym bolusem czystej soli fizjologicznej po kontraście może prowadzić do niewystarczającego zakontrastowania jam prawego serca i co za tym idzie – problemów z identyfikacją konturów wsierdza, niezbędnych do prawidłowej oceny wielkości i funkcji jam serca. W związku z powyższym optymalnym wydaje się być protokół trójfazowego podawania kontrastu przy użyciu strzykawki automatycznej, w którym po podaniu zasadniczej ilości kontrastu nierozcieńczonego podaje się mieszaninę (1:1) kontrastu i soli fizjologicznej, a w trzeciej fazie czystą

sól fizjologiczną. Taki protokół jest optymalny do oceny wielkości i funkcji jam prawego serca. Podobny protokół stosowany jest również do oceny tętnic wieńcowych i jam lewego serca z odpowiednim opóźnieniem skanowania po podaniu kontrastu. Jeżeli z przesłanek klinicznych wynika także konieczność oceny naczyń płucnych, wówczas warto pominąć podawanie czystej soli fizjologicznej, która w ostatnim etapie badania wypłukuje kontrast z łożyska płucnego. Bardzo ważna jest również stała i odpowiednia prędkość podawania kontrastu za pomocą strzykawki automatycznej. Zbyt niska prędkość infuzji nierozcieńczonego kontrastu często prowadzi do zjawiska zalegania kontrastu przez około 20–30 sekund w przestrzeni pomiędzy żyłą ramienną a żyłą główną górną (*dead space phenomenon*).

## Ocena funkcji prawej komory

Badanie echokardiograficzne jest badaniem pierwszego rzutu służącym do oceny funkcji prawej komory (RV, *right ventricle*) ze względu na szeroką dostępność, krótki czas badania oraz brak działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kontrastu czy promieniowania jonizującego. Dwa ostatnie kryteria spełnia również rezonans magnetyczny (CMR, *cardiac magnetic resonance*), który jest badaniem referencyjnym do oceny objętości i funkcji RV. Jednocześnie CMR jest badaniem drogim, czasochłonnym, a jego dostępność jest ograniczona. Badanie CT nie jest badaniem pierwszego rzutu, używanym do oceny prawego serca. Główną wadą CT jest konieczność użycia kontrastu oraz ekspozycja pacjenta na promieniowanie rentgenowskie. Zalety CT obejmują: wysoką rozdzielczość przestrzenną, krótki czas badania oraz możliwość jednoczesnej oceny miąższu płucnego, którego choroby prowadzą do zmian w krążeniu płucnym i wtórnie także do zmian wielkości oraz funkcji prawego serca. Do oceny funkcji RV stosuje się skanowanie CT z bramkowaniem EKG w trybie retrospektywnym obejmujące wszystkie fazy cyklu serca. Wzrost objętości RV jest pierwszym objawem przeciążenia zarówno objętościowego, jak i ciśnieniowego RV. Prawa komora szybko reaguje wzrostem objętości w porównaniu z lewą komorą (LV, *left ventricle*) zwłaszcza na przeciążenie ciśnieniowe, które jest typowe dla hipoksji występującej w zaawansowanych chorobach płuc. Natomiast w długotrwałej obserwacji możliwości adaptacyjne RV do przeciążenia ciśnieniowego są większe niż LV. Prawa komora może pracować w warunkach nawet pięciokrotnego wzrostu ciśnienia, w porównaniu do co najwyżej dwukrotnego wzrostu w przypadku nadciśnienia tętniczego czy zwężenia zastawki aortalnej<sup>1</sup>. Parametrem łatwym do oceny w CT, który wskazuje na poszerzenie RV i nie wymaga koniecznie rejestracji z bramkowaniem EKG, jest stosunek szerokości RV i LV, który może być oszacowany zarówno w zrekonstruowanej projekcji czterojamowej serca, jak i na skanach aksjalnych klatki piersiowej (rycina 1). Obydwie komory powinny być zmierzone w najszerszym miejscu. Zgodność pomiędzy pomiarami uzyskanymi w badaniach bez bramkowania EKG i z bramkowaniem EKG jest wysoka<sup>2</sup>. Wartość wskaźnika powyżej jednego koreluje z dysfunkcją RV w badaniu echokardiograficznym u chorych na zatorowość płucną<sup>3</sup>. Współczynnik ten jest także podwyższony u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP)<sup>4</sup>. O powiększeniu jam serca prawego świadczy także zwiększenie wymiaru prawego przedsionka (RA, *right atrium*) powyżej 35 mm oraz maksymalnego poprzecznego wymiaru RV powyżej 45 mm<sup>5</sup>.

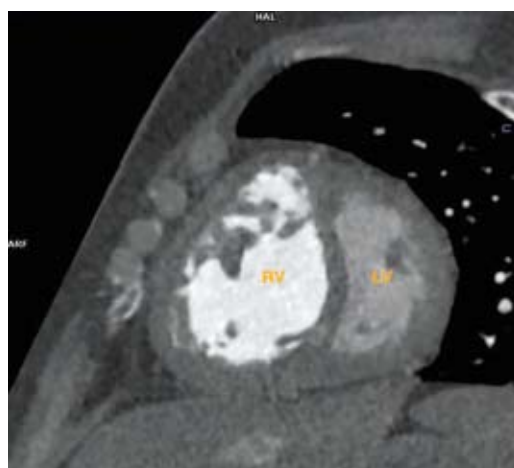




**Rycina 1.** Ocena stosunku szerokości prawej komory do lewej komory, pomiar na skanie aksjalnym (A) i w rekonstruowanej projekcji czterojamowej (B).

LV (*left ventricle*) – lewa komora, RV (*right ventricle*) – prawa komora

Należy pamiętać, iż zaburzenia funkcji jednej komory wpływają na funkcję drugiej. Kluczowym elementem odzwierciedlającym tę współzależność jest ocena kształtu przegrody międzykomorowej podczas rozkurczu komór. W warunkach prawidłowych zarys przegrody jest uwypuklony w stronę RV. W warunkach przeciążenia objętościowego RV obserwujemy spłaszczenie przegrody międzykomorowej, chociaż objaw ten może występować także w zaciskającym zapaleniu osierdza, tamponadzie serca oraz zaburzeniach przewodzenia śródkomorowego, jak również w obecności przeciążenia ciśnieniowego RV. W tym ostatnim przypadku objaw występuje w ciągu całego cyklu pracy serca, a przy przeciążeniu objętościowym jest widoczny głównie w trakcie rozkurczu serca<sup>6</sup>. W warunkach skrajnego przeciążenia RV zarys przegrody jest uwypuklony w stronę LV (rycina 2).

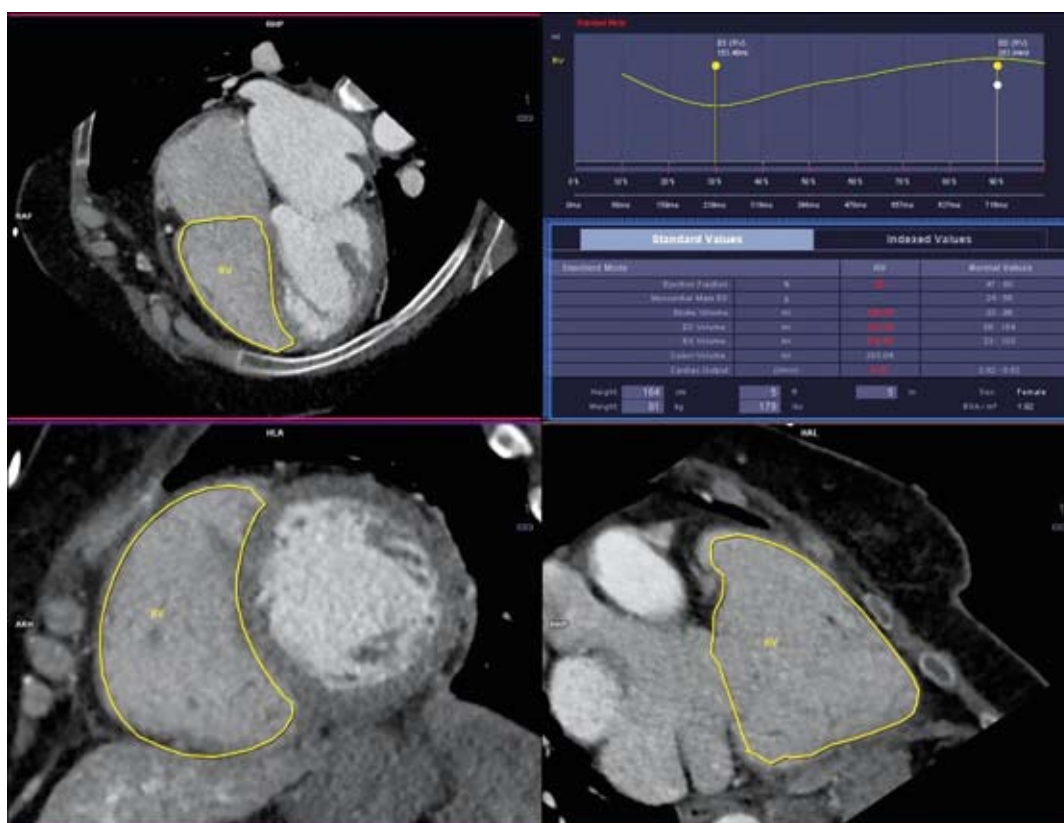


**Rycina 2.** Projekcja w osi krótkiej na poziomie komór serca w CT, zmieniona geometria przegrody międzykomorowej spowodowana przeciążeniem prawej komory z uwypukleniem w kierunku lewej komory.

LV (*left ventricle*) – lewa komora, RV (*right ventricle*) – prawa komora

Doo Kyong Kang i wsp. oceniali wartość prognostyczną różnych wskaźników przeciążenia RV widocznych w badaniu CT u pacjentów z ostrą zatorowością płucną. Należały do nich: refluks kontrastu do żyły głównej dolnej wynikający z niedomykalności zastawki trójdzielnej, nieprawidłowy kształt przegrody międzykomorowej polegający na spłaszczeniu lub uwypukleniu w stronę LV, stosunek objętości RV i LV, stosunek szerokości RV i LV w zrekonstruowanej projekcji czterojamowej oraz stosunek szerokości obu komór serca w projekcji aksjalnej. Spośród wymienionych parametrów w analizie wieloczynnikowej tylko ostatni parametr nie miał istotnej wartości

prognostycznej<sup>7</sup>. Dlatego do szczegółowej oceny morfologii i funkcji RV najlepiej stosować projekcję czterojamową oraz prostopadłe do niej projekcje w osi krótkiej. Rekonstrukcje wykonuje się w całym cyklu pracy serca, zwykle co 10% długości całego cyklu, czyli w dziesięciu fazach. Dotychczasowe badania wskazują, że badanie CT umożliwia wiarygodną ocenę objętości i funkcji RV (rycina 3)<sup>8,9</sup>. Punktem odniesienia i złotym standardem jest w tym przypadku CMR, w stosunku do którego CT przeszacowuje zwykle objętość komory. Dotyczy to zwłaszcza objętości skurczonej, gdyż ze względu na niską rozdzielczość czasową rzędu kilku, kilkunastu klatek na sekundę, trudniej znaleźć krótko trwającą fazę, w której objętość RV jest najmniejsza, dlatego badanie CT ma tendencję do niedoszacowania wartości frakcji wyrzutowej oraz objętości wyrzutowej RV. Podobnie do CMR, badanie CT charakteryzuje się niską, rzędu 5%, rozbieżnością wyników pomiarów objętości pomiędzy badającymi<sup>8</sup>.



**Rycina 3.** Półautomatyczna analiza objętości i parametrów funkcji prawej komory w badaniu CT z kontrastem z bramkowaniem EKG.

## Zastosowanie tomografii komputerowej do oceny krążenia płucnego i prawego serca w wybranych chorobach płuc

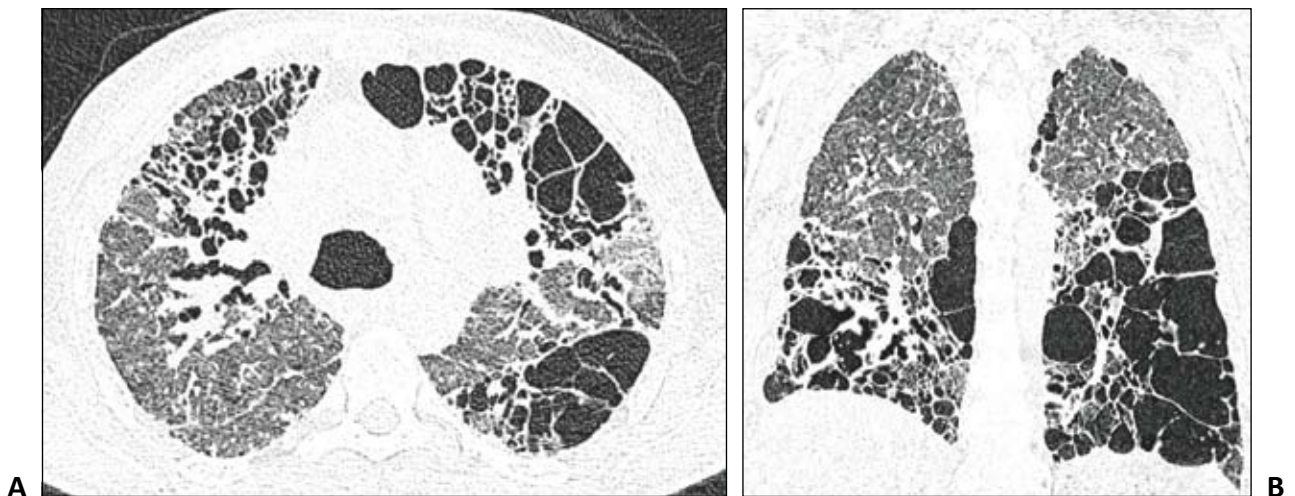
Obecnie w diagnostyce chorób płuc badanie CT jest stosowane głównie w celu oceny mięszu płuc. Dodatkowy skan po podaniu kontrastu umożliwia ocenę wielkości i funkcji jam prawego serca, co poprawia ocenę stopnia zaawansowania choroby i w przypadku nieprawidłowych wyników ma znaczenie rokownicze. W praktyce klinicznej jest jednak rzadko stosowany. Potrzebne są dalsze badania, żeby wyjaśnić, czy ta grupa pacjentów zyskuje na tej dodatkowej ocenie. Może tak być w istocie, gdyż CMR w tej grupie pacjentów jest rzadko wykonywany. W tym celu wykonuje się badanie echokardiograficzne. Należy jednak pamiętać, że dokładna, powtarzalna, ilościowa ocena funkcji prawej komory w badaniu echokardiograficznym jest trudna. Ponadto pacjenci z rozpoznaniem choroby płuc, a zwłaszcza POChP, mają często niską jakość obrazowania w badaniu echokardiograficznym.

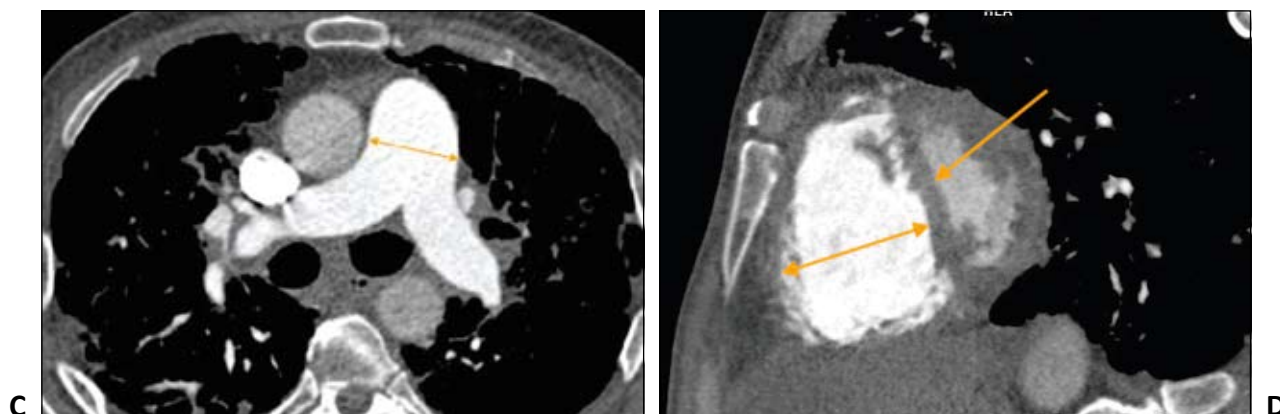
## Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest najczęstszą przyczyną tzw. serca płucnego. Zmiany dotyczące prawego serca wiążą się ze zwiększonym oporem płucnym wtórnym do hipoksji. U pacjentów z PaO<sub>2</sub> powyżej 60 mmHg nadciśnienie płucne (PH, *pulmonary hypertension*) występuje bardzo rzadko<sup>9</sup>. Z drugiej strony u 90% chorych na ciężką postać POChP stwierdza się PH<sup>5</sup>. Jak wykazano, zmiany w obrębie jam prawego serca występują znacznie wcześniej, nawet u pacjentów z łagodną postacią POChP. W przeprowadzonych badaniach obserwowano w tej grupie zwiększoną masę mięśnia RV oraz zwiększoną objętość jam prawego serca<sup>10</sup>. Natomiast obniżenie funkcji skurczowej RV pojawia się zwykle dopiero u pacjentów z istotną obturacją oskrzeli<sup>11,12</sup>. Parametry objętości funkcji RV oznaczane przy pomocy CT dobrze korelują z wynikami metody referencyjnej, jaką jest CMR w tej grupie chorych<sup>13</sup>. Badanie CT pozwala dodatkowo na ocenę miąższu płuca, co w tej grupie pacjentów jest cennym uzupełnieniem.

## Choroby śródmiąższowe płuc

Rola badania CT w śródmiąższowych chorobach płuc sprowadza się w pierwszym rzędzie do dokładnej oceny miąższu płuca oraz wskazania pacjentów zwiększonego ryzyka na podstawie stopnia zaawansowania włóknienia lub zmian wtórnych do rozległego włóknienia, takich jak PH<sup>14</sup>. Badanie CT wysokiej rozdzielczości jest podstawową metodą diagnostyczną umożliwiającą rozpoznanie oraz ocenę stopnia zaawansowania włóknienia płuc. Zmiany dotyczące jam prawego serca w chorobach śródmiąższowych płuc, podobnie jak w POChP, są wtórne do wzrostu ciśnienia w krążeniu płucnym. W badaniu 212 pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc u 14% pacjentów stwierdzono PH, w tym u 6% ciężką postać z wartością średniego ciśnienia płucnego powyżej 35 mmHg. Obecność PH u chorych na samoistne włóknienie płuc oczekujących na transplantację zaobserwowano u 31–85% pacjentów<sup>15,16</sup>. Precyzyjna ocena zmian wielkości i funkcji RV w wyniku PH wymaga podania kontrastu i wykonania dodatkowego skanu CT bramkowanego sygnałem EKG (rycina 4).





**Rycina 4.** Pacjent z chorobą śródmiąższową płuc – włóknienie płuc ze współistniejącą rozedmą oraz nadciśnieniem płucnym (średnie ciśnienie płucne 49 mmHg) kwalifikowany do przeszczepu płuc. A i B – badanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości: włóknienie płuc z rozstrzeniami oskrzeli z pociągania i rozedma. C – poszerzenie pnia płucnego, szerokość pnia płucnego 37 mm. D – cechy przeciążenia prawej komory – poszerzenie jamy i spłaszczenie przegrody międzykomorowej.

## Nadciśnienie płucne

Badaniem potwierdzającym obecność PH jest cewnikowanie serca (RHC, *right heart catheterization*), jednak to wstępna diagnostyka z użyciem badań nieinwazyjnych sugeruje taką diagnozę. Badanie CT ma istotne znaczenie w ocenie chorych na PH. Umożliwia ocenę miąższu płucnego, a także po podaniu kontrastu ocenę łożyska naczyniowego oraz jam prawego serca. Objawem mogącym sugerować obecność PH jest poszerzenie pnia płucnego (mPA, *main pulmonary artery*). Według Tana i wsp. wymiar powyżej 29 mm w badaniu CT jest specyficznym (89%) i czułym (87%) wskaźnikiem PH<sup>17</sup>. Niemniej należy pamiętać, że u pacjentów z włóknieniem płuc poszerzenie mPA może występować bez istotnego wzrostu ciśnienia płucnego, dlatego lepszym parametrem wydaje się być podatność ściany PA, która obniża się u chorych na PH. Podatność definiujemy jako zmianę wymiaru lub powierzchni przekroju poprzecznego mPA w trakcie skurczu i rozkurczu serca. Wartość podatności koreluje silnie z wartością ciśnienia płucnego i ma także znaczenie prognostyczne, a jej obniżona wartość koreluje ze śmiertelnością w tej grupie pacjentów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, et al. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1463–82.
2. Lu MT, Cai T, Ersoy H, et al. Comparison of ECG-gated versus non-gated CT ventricular measurements in thirty patients with acute pulmonary embolism. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25:101–107.
3. Contractor S, Maldjian PD, Sharma VK, Gor DM. Role of helical CT in detecting right ventricular dysfunction secondary to acute pulmonary embolism. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26:587–591.
4. Boussuges A, Pinet C, Molenat F, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease: an echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:670–675.
5. Gopalan D. Right heart on multidetector CT. *Br J Radiol*. 2011;84:S306–S323.
6. Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, et al. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:918–927.
7. Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, et al. CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:841–849.
8. Lembcke A, Dohmen PM, Dewey M, et al. Multislice computed tomography for preoperative evaluation of right ventricular volumes and function: comparison with magnetic resonance imaging. *Ann Thorac Surg*. 2005;9:1344–1351.

9. Oswald-Mammosser M, Apprill M, et al. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease of the emphysematous type. *Respiration*. 1991;58:304–310.
10. Hur J, Kim TH, Kim SJ, et al. Assessment of the right ventricular function and mass using cardiac multi-detector computed tomography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J Radiol*. 2007;8:15–21.
11. Vonk-Noordergraaf A, Marcus T, Holverda S, et al. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. *Chest*. 2005;127:1898–1903.
12. Sabit R, Bolton CE, Fraser AG, et al. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med*. 2010;104:1171–1178.
13. Gao Y, Du X, Liang L, et al. Evaluation of right ventricular function by 64-row CT in patients with chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale. *Eur J Radiol*. 2012;81:345–353.
14. Agrawal A, Verma I, Shah V, et al. Cardiac manifestation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5:70–75.
15. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowkaetal MJ. The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;128:616S–617S.
16. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*. 2007;30:715–721.
17. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, et al. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. *Chest*. 1998;113:1250–1256.

# Cewnikowanie prawego serca: złoty standard w diagnostyce nadciśnienia płucnego

Michał Chmielecki, Iwona Stopczyńska, Marta Żarczyńska-Buchowiecka

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Pomimo że diagnostyka hemodynamiczna przynosi wiele cennych informacji na temat funkcji serca i płuc, jej zastosowanie jest ograniczone do wysokospecjalistycznych ośrodków kardiologiczno-kardiologicznych
- Odpowiednio wykształcony i doświadczony personel medyczny może z powodzeniem wykonać cewnikowanie prawego serca (RHC, *right heart catheterization*) przy minimalnym ryzyku dla pacjenta
- RHC często pozwala postawić właściwą diagnozę oraz otwiera możliwości na zastosowanie innych opcji terapeutycznych
- Pomimo szybkiego i coraz doskonalszego rozwoju technik nieinwazyjnego monitorowania parametrów hemodynamicznych, RHC pozostaje wciąż „złotym standardem” w ocenie ciśnień wewnątrzsercowych

## Wprowadzenie

Cewnikowanie prawego serca (RHC, *right heart catheterization*) jest procedurą małoinwazyjną, która pozwala na bezpośrednie pomiary hemodynamiczne ciśnień wewnątrzsercowych oraz ciśnienia w tętnicy płucnej (PA, *pulmonary artery*), stanowiąc złoty standard w diagnostyce i monitorowaniu leczenia nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*). W tym rozdziale zostanie opisane, jak prawidłowo wykonać RHC, zostaną również przedstawione wskazania oraz przeciwwskazania to tej procedury.

Dokładne pomiary hemodynamiczne funkcji serca i płuc mają kluczowe znaczenie w diagnostyce, leczeniu i prognozowaniu w różnych stanach chorobowych układu krążenia i oddechowego. Współczesna echokardiografia zrewolucjonizowała możliwość nieinwazyjnej oceny ciśnień wewnątrzsercowych, ale to bezpośrednie pomiary inwazyjne pozostają kluczowym elementem podejmowania decyzji w wybranych stanach klinicznych i często są niedostatecznie wykorzystywane. W tym rozdziale chcieliśmy przedstawić przegląd wskazań, dobrych praktyk, typowych pułapek oraz potencjalnych ograniczeń tej procedury.

## Wskazania, przeciwwskazania i powikłania RHC

Cewnikowanie prawego serca jest zabiegiem małoinwazyjnym i stanowi złoty standard diagnostyki i leczenia PH<sup>1</sup>. Ponadto RHC jest elementem diagnostyki różnicowej zaciskającego zapalenia osierdzia i kardiomiopatii restrykcyjnej oraz pozwala na identyfikację śródsercowych przecieków lewo-prawych<sup>2</sup>. Wskazania, przeciwwskazania i powikłania występujące podczas RHC przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.** Wskazania, przeciwwskazania i powikłania związane z RHC

Wskazania	Przeciwwskazania	Powikłania
<b>1. Diagnostyka:</b> – PH – zaciskającego zapalenia osierdzia – kardiomiopatii restrykcyjnej – niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) <b>2. Ocena przecieków wewnątrzsercowych lewo-prawych</b> <b>3. Ocena ciężkości wad wrodzonych u dorosłych</b> <b>4. Kwalifikacja do przeszczepu serca i/lub płuc</b> <b>5. Kwalifikacja do implantacji urządzeń wspomagających krążenie. Monitorowanie oraz optymalizacja leczenia wspomagającego</b>	<b>1. Bezwzględne:</b> – infekcja w miejscu dostępu <b>2. Względne:</b> – trombocytopenia – ciężkie zaburzenia gospodarki elektrolitowej i/lub kwasowo-zasadowej	<b>1. Częste:</b> – krwawienie/krwiak w miejscu nakłucia – odma <b>2. Rzadkie:</b> – indukowanie arytmii – krwawienie do opłucnej/osierdzia

HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, PH (*pulmonary hypertension*) – nadciśnienie płucne

## Przygotowanie pacjenta oraz dostęp naczyniowy

U pacjentów poddawanych RHC należy przede wszystkim wyrównać zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Przed planowanym badaniem chorzy powinni pozostać na czczo przez co najmniej dwie godziny. Wypełnienie łożyska naczyniowego ma istotny wpływ na dokonywane pomiary. Stan przewodnienia może doprowadzić do przeszacowania wartości ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP, *pulmonary artery pressure*). Zwiększone obciążenie następcze (AL, *afterload*) doprowadza do zwiększonego ciśnienia tętna w PA, co może doprowadzić do błędnego rozpoznania mieszanej postaci PH (przed- i pozawłościczkowego). Należy unikać również premedykacji benzodiazepinami oraz opioidami, ponieważ mogą powodować nefizjologiczne zmniejszenie wartości ciśnień wewnątrzsercowych oraz spadek wysycenia hemoglobiny tlenem spowodowany hipowentylacją<sup>3</sup>. Najczęściej wykorzystuje się jeden z czterech dostępów naczyniowych w celu wykonania RHC (rycina 1):

- przez żyłę szyjną wewnętrzną,
- żyłę podobojczykową,
- żyłę ramienną,
- żyłę udową.



**Rycina 1.** Przygotowane do badania: miejsce dostępu naczyniowego (żyła udowa prawa) wraz z zestawem do nakłucia (koszulka naczyniowa 8F, igła, prowadnik, środek znieczulający).

Wybór miejsca dostępu naczyniowego w dużej mierze zależy od preferencji i doświadczenia operatora oraz preferencji pacjenta. Wady i zalety ww. dostępu naczyniowych przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.** Zalety i wady wybranych dostępu naczyniowych

Miejsce dostępu żylnego	Zalety	Wady
Żyła szyjna wewnętrzna	– łatwość manipulacji cewnikiem Swan-Ganza (S-G) podczas wprowadzania z RA do PA	– przy nakłuwaniu żyły należy nawigować się USG – stół w pracowni hemodynamicznej najczęściej nie jest optymalnie przygotowany do stworzenia komfortowych warunków pracy dla operatora przy tego rodzaju dostępie naczyniowym – większe narażenie operatora na promieniowanie
Żyła podobojczykowa	– wykorzystywany najczęściej w przypadku konieczności dłuższego monitorowania stanu hemodynamicznego pacjenta – łatwiejsza higiena miejsca nakłucia	– zalecana tylko w przypadku doświadczenia operatora w zakładaniu tego typu dostępu naczyniowego – większe narażenie operatora na promieniowanie – większe ryzyko powikłań krwotocznych (ryzyko nakłucia tętnicy podobojczykowej)
Żyła ramienna (odłokciowa)	– łatwość manipulacji cewnikiem S-G podczas wprowadzania z RA do PA – bardziej komfortowy dla pacjenta – mniejsze ryzyko powikłań krwotocznych	– większe narażenie operatora na promieniowanie
Żyła udowa	– łatwy dostęp – mniejsze narażenie operatora na promieniowanie	– niekiedy trudności w manipulacji cewnikiem S-G przy przejściu z prawego przedsionka (RA) do PA

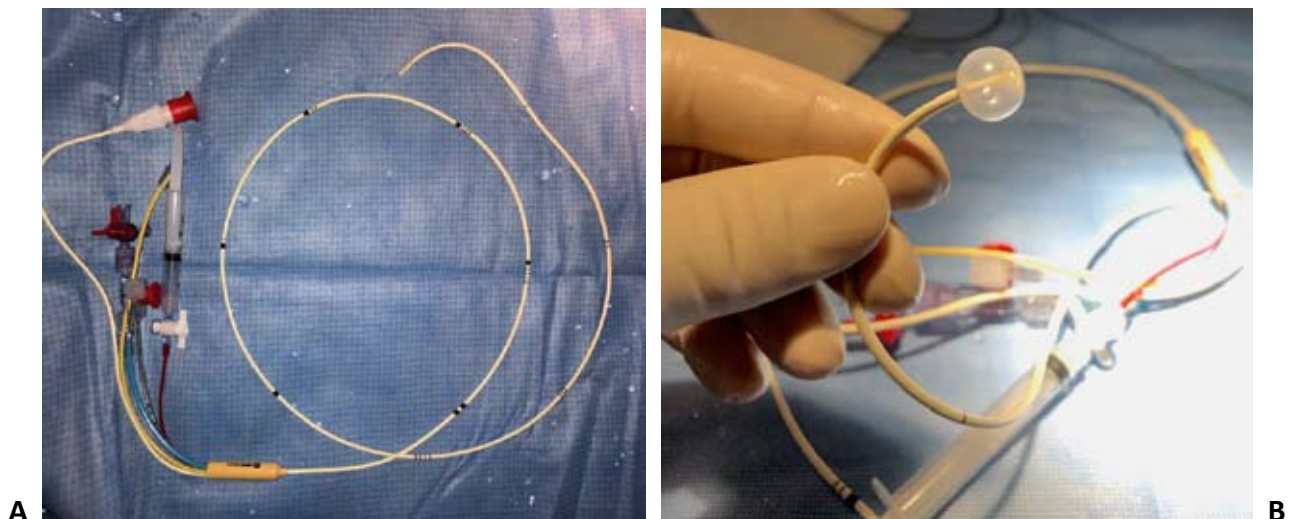
PA (*pulmonary artery*) – tętnica płucna, RA (*right atrium*) – prawy przedsionek



## Przebieg badania

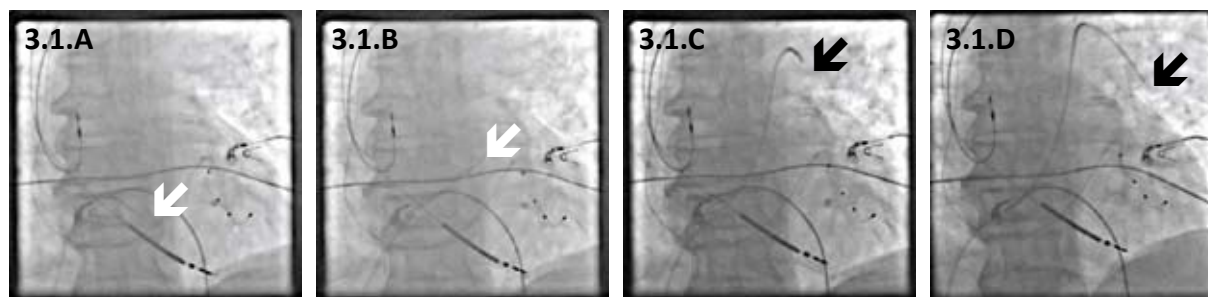
Ważnym momentem w trakcie wykonywania RHC jest prawidłowe umieszczenie przetwornika ciśnieniowego w stosunku do pozycji pacjenta, w celu uzyskania wiarygodnego „zerowania”, ponieważ wywiera olbrzymi wpływ na wiarygodność dokonanych pomiarów. Prawidłowo umieszczony przetwornik ciśnienia powinien znajdować się na wysokości prawego przedsionka (RA, *right atrium*) serca pacjenta. Przyjmuje się, że znajduje się on na wysokości ½ odległości pomiędzy stołem (na którym leży pacjent w pozycji na wznak) a przednią ścianą jego klatki piersiowej (mostka). Taka pozycja pacjenta i przetwornika powinna być utrzymana podczas całej procedury. W przypadku wątpliwości co do prawidłowego „zerowania” należy je powtórzyć.

Po uzyskaniu dostępu naczyniowego należy wprowadzić cewnik Swan-Ganza (S-G) do koszulki naczyniowej (rycina 2A). Następnie trzeba napełnić powietrzem balonik znajdujący się na końcu cewnika S-G i w przypadku wyboru dostępu przez nakłucie żyły udowej przeprowadzić go przez żyłę główną dolną (IVC, *inferior vena cava*) do RA (rycina 2B). Jeżeli cewnik zanim osiągnie wysokość RA przemieszcza się w bok od linii biegnącej wzdłuż lewego obrysu kręgosłupa, oznacza to, że najprawdopodobniej został wprowadzony do żyły nerkowej lub wątrobowej. W tym przypadku należy go wycofać i manipulując delikatnie w prawą i lewą stronę, spróbować zaawansować w kierunku RA. Manipulacje w przypadku przeprowadzania cewnika z RA do PA różnią się w zależności od wybranego dostępu naczyniowego. Najlepiej wykonywać je pod kontrolą obrazowania RTG w pracowni hemodynamicznej. Zdarza się, że u pacjentów, u których przeprowadza się RHC z dostępu przez żyłę udową, nie można przeprowadzić cewnika z RA do PA, często jest to spowodowane rozstrzenią prawych jam serca i/lub obecnością elektrod (od urządzeń stymulujących, defibrylujących lub resynchronizacji). W takiej sytuacji doświadczony operator może posiłkować się prowadnikiem wieńcowym wprowadzonym do światła kanału PA w cewniku S-G.

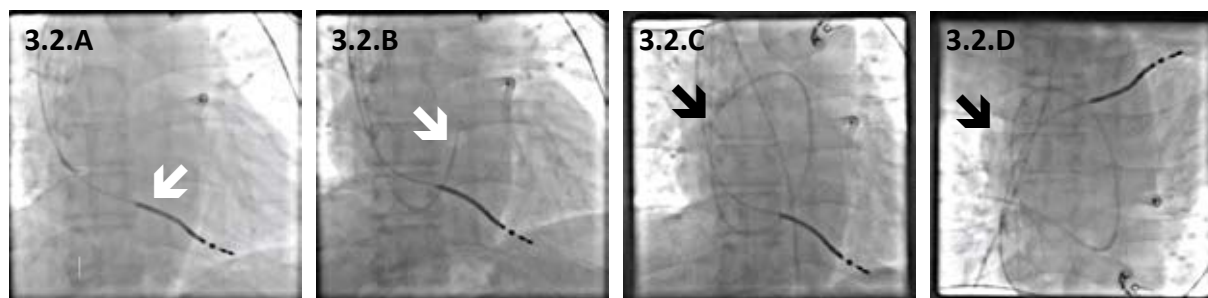


**Rycina 2.** A – cewnik Swan-Ganza. B – końcówka cewnika S-G z balonikiem napełnionym powietrzem.

W przypadku wyboru dostępu przez żyłę ramienną/podbojczykową postępowanie jest podobne jak przy dostępie z nakłucia żyły szyjnej wewnętrznej. Obrazy angiograficzne typowe podczas RHC z dostępu przez żyłę udową i szyjną wewnętrzną przedstawiono na rycinie 3.



**Rycina 3.1** Dostęp przez żyłę udową. A – końcówka cewnika w RA, B – końcówka cewnika w RV, C – końcówka cewnika w PA, D – końcówka cewnika zaklinowana.



**Rycina 3.2** Dostęp przez żyłę szyjną wewnętrzną. A – końcówka cewnika w RA, B – końcówka cewnika w RV, C – końcówka cewnika w PA, D – końcówka cewnika zaklinowana.

Wprowadzenie końcówki cewnika S-G do PA charakteryzuje się zmianą zapisu fali ciśnienia. Typowa dla prawej komory (RV, *right ventricle*) krzywa z dużą amplitudą skurczowo-rozkurczową przechodzi w falę charakterystyczną dla PA z zauważalnym wzrostem ciśnienia rozkurczowego oraz pojawia się wyraźne wcięcie dichrotyczne, powstające wskutek zamknięcia zastawki pnia płucnego. Ciśnienie w PA wykazuje dużą zmienność oddechową. Pomiarów ciśnień powinno się dokonywać na końcu wydechu, kiedy to ciśnienie w klatce piersiowej jest bliskie zeru. Prawidłowe wartości parametrów uzyskiwanych za pomocą cewnika S-G przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3.** Prawidłowe wartości parametrów hemodynamicznych pozyskiwanych w trakcie cewnikowania prawego serca (I Klinika Kardiologii, Pracownia Kardiologii Inwazyjnej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk)

Parametr	Źródło parametru	Wartości referencyjne
sPAP	pomiar bezpośredni	15–30 mm Hg
dPAP	pomiar bezpośredni	5–15 mm Hg
mPAP	pomiar bezpośredni	7–16 mm Hg
CO	termodylucja	4–8 l/min
CO (Fick)	$\frac{BSA \times 125 \times 10}{(SaO_2 - PaO_2) \times 1,36 \times 10}$	4–8 l/min
CI	CO/BSA	2,5–4 l/m <sup>2</sup> /min
SV	CO/HR × 1000	60–100 ml/uderzenie
SVR	$\frac{80(MAP - CVP)}{CO}$ , gdzie MAP = $2 \times DBP/3$	800–1200 dyn × s/cm <sup>5</sup>
PVR	TPG/CO × 80	<250 dyn × s/cm <sup>5</sup> , czyli <3,1 j. Wooda
PCWP	pomiar bezpośredni	6–12 mm Hg
CVP	pomiar bezpośredni	10 mm Hg
TPG	PAP-PCWP	>12 mm Hg
DPG	dPAP-PCWP	>7 mm Hg

sPAP (*systolic pulmonary artery pressure*) – skurczowe PAP, dPAP (*diastolic pulmonary artery pressure*) – rozkurczowe PAP, mPAP (*mean pulmonary artery pressure*) – średnie PAP, CO (*cardiac output*) – rzut serca, CI (*cardiac index*) – indeks sercowy, SV (*stroke*

volume) – objętość wyrzutowa, SVR (systemic vascular resistance) – systemowy opór naczyniowy, PVR (pulmonary vascular resistance) – płucny opór naczyniowy, PCWP (pulmonary capillary wedge pressure) – ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych, CVP (central venous pressure) – ośrodkowe ciśnienie żyłne, TPG (transpulmonary gradient) – gradient przezpłucny, DPG (diastolic pulmonary gradient) – rozkurczowy gradient przezpłucny, BSA (body surface area) – powierzchnia ciała, MAP (mean arterial pressure) – średnie ciśnienie tętnicze, HR (heart rate) – częstość akcji serca.

Ponowne napełnienie balonika znajdującego się na końcu cewnika, ewentualnie nieznaczne jego zaawansowanie, pozwala uzyskać krzywą ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (PCWP, pulmonary capillary wedge pressure). Jeżeli zamierzamy wyliczać pojemność minutową (CO, cardiac output) metodą Ficka, to podczas badania możemy pobrać próbki krwi w RA i PA w celu określenia wysycenia hemoglobiny tlenem. Typowe zachowanie cewnika podczas „klinowania” można zaobserwować, rejestrując obraz RTG na monitorze angiografu. Typowy obraz krzywej PCWP przedstawiono na rycinie 4.



**Rycina 4.** Krzywa zaklinowania w tętnicy płucnej zarejestrowana na ekranie kardiomonitora.

Charakterystyczną cechą krzywej PCWP jest wydatna fala „a” będąca odzwierciedleniem skurczu przedsionka oraz fala „v” powstała na skutek skurczu komór; aby prawidłowo określić PCWP, należy poddać analizie trzy następujące po sobie fale „a”. Należy unikać ciągłego napełniania i opróżniania balonika znajdującego się na końcu cewnika, aby zmniejszyć ryzyko perforacji naczynia. Pomiar rzutu serca metodą termodylucji należy wykonywać, kiedy końcówka cewnika wraz z czujnikiem temperatury znajduje się w PA. Pomiar metodą termodylucji jest preferowany w porównaniu do metody Ficka w obliczaniu CO w przypadkach, w których nie mamy do czynienia z przeciekami wewnątrzsercowymi<sup>4</sup>. Poziom zużycia tlenu jest parametrem osobniczo zmiennym i zależnym od wielu czynników, z tego też powodu jest źródłem wielu błędów w pomiarze CO metodą Ficka. Idealnie byłoby skorzystać z rzeczywistych wartości zużycia tlenu (np. korzystając z urządzenia do spiroergometrii), jednak z uwagi na dużą pracochłonność rzadko się to wykonuje. Często za to korzysta się z arbitralnie ustalonych wartości zależnych od wieku i płci występujących w specjalnie stworzonych do tego celu tabelach.

## Nadciśnienie płucne

Cewnikowanie prawego serca stanowi I klasę zleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących diagnostyki tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) oraz PH w trakcie kwalifikacji do przeszczepu serca i/lub płuc<sup>5</sup>. W oficjalnych zaleceniach towarzystw naukowych oraz w specjalistycznych publikacjach używa się klinicznego podziału PH. Tętnicze nadciśnienie płucne charakteryzuje się podwyższonym średnim PAP (mPAP), przy prawidłowym PCWP ( $\leq 15$  mmHg). Znacznie częściej mamy do czynienia z sytuacją, kiedy podwyższone są wartości ciśnień napełniania lewej komory (LV, *left ventricle*), których odzwierciedleniem jest PCWP lub ciśnienie końcoworozkurczowe w LV (LVEDP, *left ventricle end-diastolic pressure*). Ten typ PH, dawniej nazywany żylnym nadciśnieniem płucnym, związany jest z chorobami serca lewego. Zalecenia używają jeszcze dwóch ważnych parametrów związanych z PH. Pojęcia płucnego gradientu rozkurczowego (DPG, *diastolic pressure gradient*) oraz gradientu przezpłucnego (TPG, *transpulmonary pressure gradient*). Płuczny gradient rozkurczowy  $< 7$  mmHg sugeruje pozawłósczkowe pochodzenie nadciśnienia płucnego,  $> 7$  mmHg wskazuje na postać mieszaną PH<sup>6</sup>. Gradient przezpłuczny  $\leq 12$  mmHg pozwala wyróżnić bierne PH, a przy wartościach  $> 12$  mmHg – nieproporcjonalne (*out-of-proportion*). Nieproporcjonalne PH, definiowane jako nieproporcjonalny wzrost ciśnienia w PA, występuje również u pacjentów cierpiących na różne typy miąższowych chorób płuc<sup>7</sup>.

W niektórych stanach klinicznych PCWP nie odpowiada LVEDP. W takiej sytuacji może dojść do nieprawidłowej oceny funkcji LV. Zaklinowanie w PA wypełnionego powietrzem balonika tworzy słup krwi, który pozwala zarejestrować ciśnienie panujące w lewym przedsionku (LA, *left atrium*) i LVEDP. Czasami mamy do czynienia ze stanami klinicznymi, w których nieprawidłowa funkcja LA nie pozwala na ocenę funkcji LV. Dzieje się to np. w stenozie mitralnej, w migotaniu przedsionków i w zespole metabolicznym. W takim przypadku PCWP nie jest właściwym markerem dla oceny funkcji LV<sup>8</sup>.

## Inne zastosowanie RHC

Cewnikowanie prawego serca stosuje się do monitorowania leczenia pacjentów, u których zastosowano urządzenia do mechanicznego wspomaganie krążenia. Często wykorzystuje się wtedy technikę ciągłego pomiaru CO. Ponadto coraz częściej wykorzystuje się RHC w połączeniu z echokardiografią dopplerowską w celu oceny ciśnień napełniania LV, a tym samym monitorowania leczenia i wczesnego wykrywania zbliżającego się zaostrzenia niewydolności serca. Takie postępowanie wpływa na zmniejszenie częstości hospitalizacji oraz spadek śmiertelności.

Coraz większą popularność zdobywa idea RHC podczas wysiłku fizycznego, który wykonuje się na specjalnie przygotowanym do tego cykloergonometrze rowerowym. Dotyczy to pacjentów z dusznością o nieznannej etiologii, obniżoną tolerancją wysiłku, włączając w to pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*). Badanie wykonuje się przy narastającym obciążeniu wysiłkiem. Niefizjologiczny wzrost PAP i/lub PCWP może ujawnić upośledzenie funkcji rozkurczowej LV lub indukowane wysiłkiem PH<sup>9</sup>. Nie ma jednak odpowiednich zaleceń towarzystw naukowych oraz wystandaryzowanego protokołu oceny hemodynamiki podczas wysiłku.

## PIŚMIENNICTWO

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67–119.
2. Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK, Holmes DR. Constrictive pericarditis in the modern era: novel criteria for diagnosis in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:315–319.
3. Krishnan A, Markham R, Savage M, et al. Right Heart Catheterisation: How To Do It. *Heart Lung Circ*. 2019;28:e71–e78.
4. Opatowsky AR, Hess E, Maron BA, et al. Thermodilution vs Estimated Fick Cardiac Output Measurement in Clinical Practice: An Analysis of Mortality From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (VA CART) Program and Vanderbilt University. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1090–1099.
5. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801889.
6. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:25 Suppl):D100–108.
7. Harari S. Out-of-proportion pulmonary hypertension: a paradigm for rare diseases. *Chest*. 2012;142:1087–1088.
8. Adir Y, Humbert M, Sitbon O, et al. Out-of-proportion pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. *Respiration*. 2013;85:471–477.
9. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J*. 2017;50:1700578.

# Trudności w interpretacji badań czynnościowych układu oddechowego w wybranych schorzeniach układu krążenia

Anna Kowalczyś, Krzysztof Kuziemski, Marcin Gruchała

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Współistnienie niektórych chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) może istotnie wpłynąć na poprawność interpretacji wyników testów czynnościowych układu oddechowego
- U chorych na niewydolność serca mogą występować wtórne zaburzenia wentylacji zarówno typu obturacyjnego, jak i restrykcyjnego
- Wtórne zaburzenia wentylacji w przebiegu CVD mają najczęściej charakter odwracalny
- Wykazano, że stabilizacja stanu klinicznego chorego istotnie wpływa na zmniejszenie nasilenia zaburzeń wentylacji, a nawet całkowitą normalizację parametrów czynnościowych układu oddechowego

## Wprowadzenie

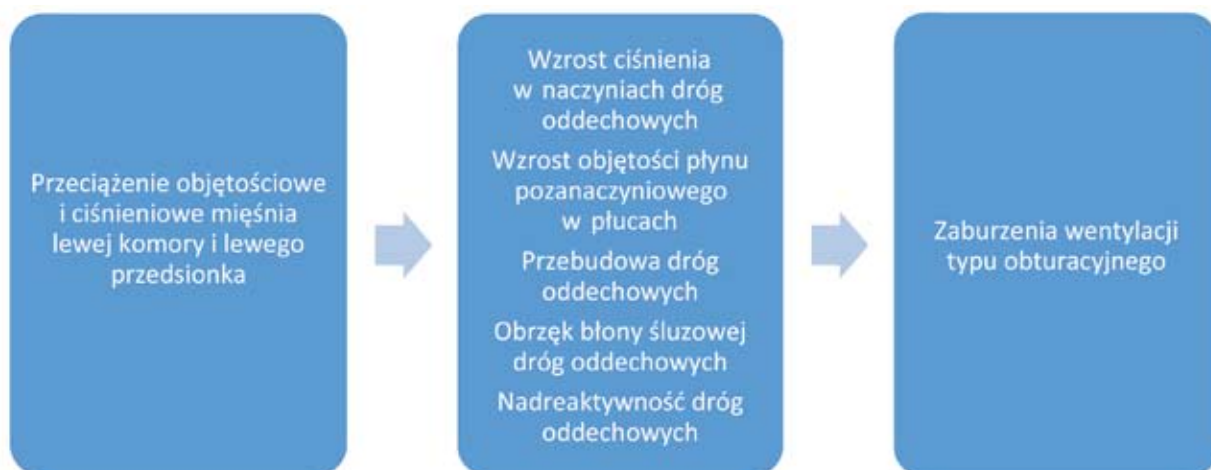
Badania czynnościowe układu oddechowego (PFT, *pulmonary function tests*) odgrywają istotną rolę w diagnostyce i monitorowaniu schorzeń układu oddechowego<sup>1</sup>. Testy czynnościowe układu oddechowego są badaniami dodatkowymi umożliwiającymi rozpoznanie i monitorowanie schorzeń obturacyjnych lub restrykcyjnych. W wielu sytuacjach klinicznych, szczególnie przy współistnieniu schorzeń kardiologicznych, mogą być pomocne w diagnostyce różnicowej. Dlatego też szczególnie istotna jest prawidłowa interpretacja wyników tych badań. W konsekwencji lekarz praktyk ma możliwość podjęcia prawidłowych decyzji terapeutycznych u chorych ze współistnieniem schorzeń pulmonologicznych i kardiologicznych<sup>1-3</sup>.

Przed przystąpieniem do interpretacji wyników PFT należy przede wszystkim zwrócić uwagę na poprawność wykonania badania. Aktualne wytyczne *American Thoracic Society* (ATS) dotyczące standaryzacji wykonywania spirometrii oraz pomiaru objętości płuc są pomocne w ocenie technicznych aspektów wykonania tych badań<sup>1-4</sup>. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości związanych z przeprowadzeniem PFT zależnych od badanego należy powtórzyć badanie i przystąpić

do oceny dopiero po uzyskaniu poprawnego wyniku. Interpretacja PFT powinna uwzględniać obecność czynników, które mogą potencjalnie wpłynąć na uzyskany wynik. Należą do nich m.in.: wiek, płeć, czynniki konstytucjonalne, stosowane leczenie farmakologiczne, schorzenia współistniejące<sup>1-5</sup>. Wśród wielu chorób towarzyszących, które często występują u chorych poddawanych PFT, szczególne znaczenie mają schorzenia układu krążenia (CVD, *cardiovascular diseases*)<sup>2-5</sup>. Wykazano, że współistnienie niektórych CVD może istotnie wpłynąć na poprawność interpretacji wyników PFT, zwłaszcza spirometrii. W praktyce klinicznej dotyczy to przede wszystkim chorych obciążonych niewydolnością serca (HF, *heart failure*), choć odchylenia w PFT występują również w wielu innych CVD<sup>2-5</sup>.

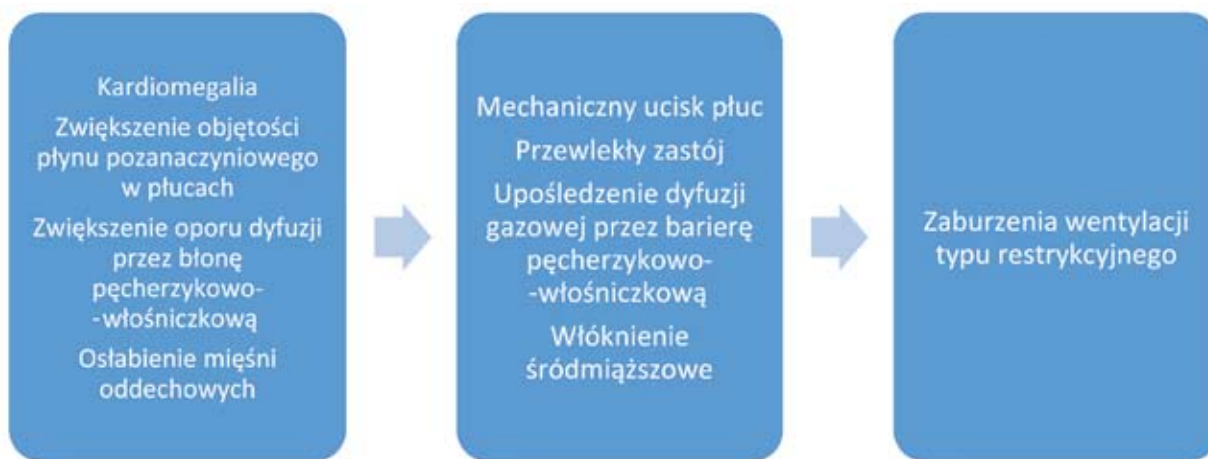
## Wpływ schorzeń układu krążenia na wyniki wybranych badań czynnościowych układu oddechowego

W codziennej praktyce pneumonologicznej najczęściej wykonuje się spirometrię z próbą odpowiedzi na leki rozszerzające oskrzela, bodypletyzmozografię oraz badanie transferu płucnego dla tlenu węgla ( $TL_{CO}$ , *lung transfer for carbon monoxide*)<sup>2-5</sup>. Niektóre schorzenia kardiologiczne mogą wywierać istotny wpływ na wyniki badań czynnościowych układu oddechowego. Należą do nich przede wszystkim choroby serca z współistniejącym przeciążeniem ciśnieniowym i/lub objętościowym mięśnia lewej komory, jak np.: nadciśnienie tętnicze (HTN, *hypertension*), wady zastawkowe nabyte i wrodzone, HF (rycina 1)<sup>6,7</sup>. Niemniej w stanach przebiegających z przeciążeniem mięśnia prawej komory, jak zatorowość płucna (PE, *pulmonary embolism*) czy tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, *pulmonary arterial hypertension*), może również dochodzić do zmian wartości parametrów czynnościowych układu oddechowego. Schorzenia układu krążenia mogą prowadzić do nadmiernego wzrostu ciśnienia w naczyniach dróg oddechowych, zwiększenia ich przepuszczalności, a następnie obrzęku oraz nadreaktywności oskrzeli, które objawiają się zaburzeniami wentylacji typu obturacyjnego<sup>7,8</sup>.



**Rycina 1.** Uproszczony schemat znaczenia przeciążenia objętościowego i ciśnieniowego mięśnia lewej komory w patogenezie zaburzeń wentylacji typu obturacyjnego (schemat własny, na podstawie<sup>6-8</sup>).

Z drugiej strony powyższe zmiany mogą prowadzić do przewlekłego zastoj w naczyniach oskrzeli i płuc, który przejawia się zmniejszeniem całkowitej pojemności płuc. Tego rodzaju zmiany można wykazać, wykonując bodypletyzmozografię całego ciała. Według niektórych autorów przyczyną występowania zmian restrykcyjnych u chorych na HF może być również kardiomegalia (rycina 2)<sup>9,10</sup>. Ponadto obrzęk naczyń bariery pęcherzykowo-wołniczkowej może prowadzić do zaburzeń zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla<sup>11</sup>.



**Rycina 2.** Patogeneza zaburzeń wentylacji typu restrykcyjnego u chorych na HF (schemat własny, na podstawie<sup>9-11</sup>).

Wtórne zaburzenia wentylacji w przebiegu CVD mają najczęściej charakter odwracalny. U chorych, u których przeprowadzono wielokrotnie PFT, wykazano, że stabilizacja stanu klinicznego istotnie wpływa na zmniejszenie nasilenia zaburzeń wentylacji, a u wielu badanych stwierdza się normalizację parametrów czynnościowych układu oddechowego<sup>12,13</sup>. Ponadto wykazano, że ustępowanie zaburzeń wentylacji, zarówno typu obturacyjnego, jak i restrykcyjnego, jest możliwa również u chorych na bardzo ciężką HF zakwalifikowanych do przeszczepu serca (HTX, *heart transplantation*)<sup>14,15</sup>. Należy wyraźnie podkreślić, że zaburzenia wentylacji wynikające jedynie z HF nie stanowią przeciwwskazania do HTX<sup>16</sup>.

### Spirometria

Spirometria jest kluczowym badaniem czynnościowym w ocenie zaburzeń wentylacji typu obturacyjnego<sup>1-3</sup>. Największe trudności w interpretacji wyników spirometrii występują w populacji chorych obciążonych HF, zarówno z obniżoną (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*), łagodnie obniżoną (HFmEF, *heart failure with mildly reduced ejection fraction*), jak i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*)<sup>7,8</sup>. U większości chorych na HF występują nieprawidłowości w układzie oddechowym, które są znacznie bardziej nasilone w zaawansowanym stadium choroby<sup>11,17</sup>. Wykazano, że u chorych na HFrEF występuje istotnie większa ilość płynu pozanaczyniowego w płucach w porównaniu z osobami zdrowymi<sup>6</sup>. W wyniku choroby dochodzi do niekorzystnej przebudowy dróg oddechowych, których ściany ulegają istotnemu pogrubieniu<sup>6</sup>. Melenovsky V. i wsp. wykazali, że zastój w płucach występuje istotnie częściej u chorych na ciężką HFrEF, dysfunkcją i poszerzeniem prawej komory, większą niedomykalnością trójdzielną i istotnym powiększeniem prawego przedsionka<sup>18</sup>. U wielu chorych na HF stwierdza się zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego, bez współistnienia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) lub współistnienia astmy (tabela 1)<sup>7,13,19</sup>. W spirometrii obserwuje się najczęściej istotne obniżenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>, *forced expiratory volume in one second*), natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*), wskaźnika FEV<sub>1</sub>/FVC, natężonego/maksymalnego przepływu wydechowego (FEF/MEF, *forced expiratory flow/maximal expiratory flow*), szczytowego przepływu wydechowego (PEF, *peak expiratory flow*) oraz pojemności życiowej (VC, *vital capacity*)<sup>7,13,19</sup>. Zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego u chorych na HF mają najczęściej charakter odwracalny (całkowicie lub częściowo), co potwierdzają wyniki próby odpowiedzi na leki rozszerzające oskrzela<sup>13,20</sup>. Zmiany o charakterze przemijającej obturacji są widoczne zwłaszcza u chorych krótko po przebytych epizodzie zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca (CHF, *chronic heart failure*)<sup>13,21</sup>. Nagłe zwiększenie objętości krwi krążącej u chorych na HFrEF prowadzi do nasilenia obturacji, natomiast zmian takich nie



wykazano w grupie zdrowych badanych otrzymujących placebo<sup>22</sup>. W patogenezie obturacji dróg oddechowych u chorych na CHF największe znaczenie przypisuje się przeciążeniu objętościowemu oraz zwiększonemu ciśnieniu w lewym przedsionku<sup>7</sup>. Dlatego spirometria powinna być wykonywana u chorych w stabilnym okresie choroby, optymalnie po upływie minimum trzech miesięcy od ostatniego zaostrzenia HF (tabela 1). U większości chorych po uzyskaniu euwolemii dochodzi do normalizacji parametrów spirometrycznych<sup>13</sup>. Niemniej istnieje grupa chorych na bardzo ciężką HF, z przewlekłym zastojem (tzw. *baseline congestion*) oraz nawracającymi zaostrzeniami, u których trudno znaleźć optymalny moment do przeprowadzenia badania. Niektórzy autorzy sugerują, że u tych chorych pomocna w ustaleniu rozpoznania POChP może się okazać ocena całkowitej pojemności życiowej płuc (TLC, *total lung capacity*) oraz objętości zalegającej (RV, *residual volume*) w bodypletyzmozografii<sup>20</sup>. Wykazano bowiem, że u chorych na HF i POChP, w przeciwieństwie do chorych na HF bez współistniejącego POChP, wartości TLC i RV są najczęściej istotnie podwyższone. Ocena tych parametrów może być pomocna w diagnostyce różnicowej zaburzeń wentylacji u tych chorych<sup>7,13,21</sup>. Wpływ leków stosowanych w farmakoterapii HFrEF na parametry czynnościowe układu oddechowego został poddany wielu badaniom<sup>23</sup>. Największe kontrowersje wciąż budzi stosowanie  $\beta$ -blokerów u chorych na HF i z zaburzeniami wentylacji typu obturacyjnego. Pomimo iż potwierdzono negatywny wpływ tej grupy leków na parametry spirometryczne (przede wszystkim FEV<sub>1</sub> oraz FEV<sub>1</sub>/FVC) znaczenie kliniczne tego zjawiska u chorych z obturacją wynikającą z HF jest najprawdopodobniej niewielkie<sup>23,24</sup>. Dla zminimalizowania ryzyka nasilenia obturacji u chorych na HF i współistniejącą POChP większość autorów zaleca stosowanie najbardziej selektywnych  $\beta$ -blokerów, tj. nebiwololu lub bisoprololu<sup>10,23,25</sup>.

**Tabela 1.** Wpływ CHF oraz HF i POChP na parametry spirometryczne (zmodyfikowano na podstawie<sup>7</sup>).

Schorzenie	Ocena wkrótce po zaostrzeniu CHF		Ocena w stabilnym okresie choroby	
	FEV <sub>1</sub> /FVC	FEV <sub>1</sub>	FEV <sub>1</sub> /FVC	FEV <sub>1</sub>
CHF	< lub >0,7	↓	>0,7	N
ciężka CHF	<0,7	↓↓	<0,7	↓↓
CHF + POChP	<0,7	↓↓↓	<0,7	↓
POChP	<0,7	↓↓	<0,7	↓↓↓

N – norma, CHF (*chronic heart failure*) – przewlekła niewydolność serca, FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volume in one second*) – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, FVC (*forced vital capacity*) – natężona pojemność życiowa, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

Zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego występują również u chorych na PE, u których może dojść do reaktywnego skurczu mięśni dróg oddechowych<sup>26,27</sup>. W tej grupie chorych często można wykazać obniżenie FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC oraz FVC. Spirometrię należy wykonać po ustabilizowaniu stanu klinicznego najczęściej przed wypisem ze szpitala<sup>28</sup>. Podobnie jak u chorych na HF, w diagnostyce różnicowej schorzeń przebiegających z obturacją należy uwzględnić dane z wywiadu (nikotynizm), choroby współistniejące oraz aktualny stan kliniczny chorego (przede wszystkim zmiany w badaniu podmiotowym). W diagnostyce różnicowej obturacji u chorych na PE pomocne jest wykonanie tomografii komputerowej płuc (CT, *computed tomography*). Często CT klatki piersiowej uwidacznia cechy rozedmy płuc, typowe dla POChP.

Niektórzy autorzy sugerują, że HTN może również wpływać niekorzystnie na wyniki spirometrii. Dotyczy to przede wszystkim chorych z przerostem oraz dysfunkcją rozkurczową mięśnia lewej komory, u których często stwierdza się przewlekły obrzęk śródmiąższowy płuc<sup>29</sup>. Ponadto wykazano, że zmniejszenie elastyczności tętnic, zwłaszcza drobnych (SAE, *small arterial elasticity*), współistnieje z obniżeniem FVC oraz FEV<sub>1</sub><sup>30,31</sup>. Schnabel E. i wsp. wykazali, że wysokie

ciśnienie tętnicze krwi w połączeniu z niedostatecznym leczeniem hipotensyjnym wywiera istotny, negatywny wpływ na funkcję płuc, przejawiający się obniżeniem FVC oraz FEV<sub>1</sub>. Obniżenie parametrów wentylacji obserwowano niezależnie od statusu palenia tytoniu oraz współistniejącej otyłości<sup>32</sup>. Największe upośledzenie funkcji płuc zaobserwowano u chorych ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym III stopnia<sup>32</sup>. W kolejnym badaniu populacji KORA F4, obejmującym chorych na HTN, Schnabel E. i wsp. potwierdzili wnioski płynące z wcześniejszych obserwacji oraz poddali szczegółowej analizie wpływ leczenia hipotensyjnego na wartości parametrów. Dodatkowo wykazali, że obniżenie FVC oraz FEV<sub>1</sub> wynikało jedynie z zastosowania β-blokerów, a pozostałe leki hipotensyjne nie wpłynęły istotnie na parametry spirometryczne<sup>33</sup>. W codziennej praktyce klinicznej wpływ HTN i leczenia hipotensyjnego na wartości parametrów spirometrycznych nie jest jednak na tyle istotny, aby znacząco zaburzać interpretację wyników, dlatego w większości przypadków rozpoznanie POChP lub astmy nie sprawia w tych chorych trudności.

Pomimo iż zmiany w PFT są również obserwowane u chorych na PAH, jego wpływ na układ oddechowy nie został dotychczas dokładnie poznany<sup>34</sup>. W spirometrii najczęściej obserwuje się obniżenie FEV<sub>1</sub>, FVC oraz maksymalnej dowolnej wentylacji (MVV, *maximal voluntary ventilation*), jak również istotną redukcję wskaźników MEF, które pozwalają ocenić przepływ powietrza w drobnych, dystalnych oskrzelach<sup>34</sup>. Uważa się, że wystąpienie obturacji jest związane z obecnością przewlekłego stanu zapalnego. U tych chorych dochodzi do zwiększonej produkcji cytokin zapalnych oraz wazoaktywnych mediatorów odgrywających główną rolę w remodelingu tętnic i skurczu oskrzeli<sup>34</sup>. U chorych na PAH istotna obturacja dróg oddechowych występuje stosunkowo rzadko. Jednakże autorzy wcześniejszych badań sugerowali, że odsetek tych chorych z obniżeniem wskaźnika FEV<sub>1</sub>/FVC poniżej <70% sięga 20–40%<sup>34</sup>. Wykazano natomiast, że wyjściowe parametry funkcji płuc istotnie korelują ze stopniem zaawansowania PAH<sup>35</sup>.

W przebiegu wielu wad zastawkowych może dochodzić do wystąpienia przewlekłego zastojów oraz nadreaktywności dróg oddechowych. Zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego są obserwowane przede wszystkim u chorych z niedomykalnością i/lub stenozą mitralną, stenozą aortalną oraz z czynnościową niedomykalnością mitralną. Mustafa K.Y. i wsp. przeprowadzili niezwykle interesujące badanie czynnościowe i hemodynamiczne płuc w grupie 149 chorych zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego wady zastawkowej (stenozy mitralnej, aortalnej lub wady złożonej)<sup>36</sup>. U wszystkich badanych stwierdzono wyjściowe, przedoperacyjne zmniejszenie: FVC, FEV<sub>1</sub>, PEF i MEF. We wczesnym okresie pooperacyjnym (10 tygodni) pogorszenie czynności płuc było największe wśród chorych ze stenozą aortalną, ale w obserwacji długoterminowej (10 do 125 tygodni od zabiegu) u wszystkich stwierdzono poprawę parametrów czynnościowych układu oddechowego. U pacjentów, którzy zmarli w okresie okołozabiegowym, stwierdzono znacznie niższe wartości FVC. Wykazano, że pogorszenie czynności płuc współistnieje z nasileniem zaburzeń czynności serca jest odwracalne późno po operacji, z wyjątkiem bardzo zaawansowanych przypadków o złym rokowaniu odległym<sup>36</sup>. Należy podkreślić, że spirometria jest wymagana przed kwalifikacją do większości zabiegów operacyjnych kardiochirurgicznych i torakochirurgicznych, zwłaszcza u chorych w wieku podeszłym. Celem uzyskania optymalnych wyników spirometria powinna być w miarę możliwości wykonywana u chorych w stabilnym okresie choroby, bez cech dekompensacji wady przebiegającej z nasileniem objawów zastojów nad płucami.

### **Bodypletyzmografia całego ciała**

Bodypletyzmografia jest podstawowym badaniem umożliwiającym rozpoznanie zaburzeń wentylacji typu restrykcyjnego. W niektórych schorzeniach kardiologicznych mogą wystąpić zmiany przypominające zaburzenia restrykcyjne, podobnie jak w przebiegu chorób śródmiąższowych płuc. Dotyczy to przede wszystkim chorych na HF, u których często współistnieją zaburzenia wentylacji o typie obturacyjnym i restrykcyjnym, a więc potwierdzonym obniżeniem FEV<sub>1</sub>/VC<5 oraz TLC<5

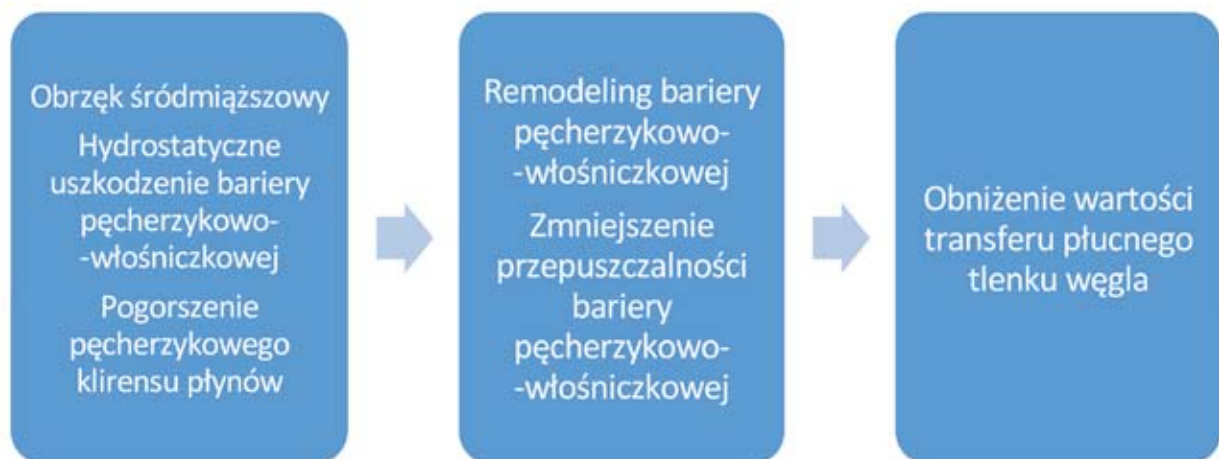
percentyla. Agostoni P. i wsp. wykazali, że u ponad 50% chorych na ciężką HF występują zaburzenia wentylacji typu restrykcyjnego<sup>10</sup>. U niektórych chorych zaburzenia restrykcyjne mogą wynikać z obecności wodobrzusza, które podobnie jak otyłość brzuszna i ciąża często wpływają na obniżenie TLC.

Zaburzenia wentylacji typu restrykcyjnego zaobserwowano również u wielu chorych na PAH. Sun X.G. i wsp. wykazali, że u ok. 50% badanych pojemność płuc ulega istotnemu obniżeniu<sup>35</sup>. W bodypletyzmo grafii całego ciała stwierdzono przede wszystkim obniżenie TLC oraz VC. Według autorów główną przyczyną występowania zmian restrykcyjnych u tych chorych jest kardiomegalia związana z przerostem mięśnia sercowego oraz powiększeniem prawej komory serca, jak również zmniejszenie rozszerzalności płuc zależne m.in. od elastyczności łożyska naczyniowego, które wpływa dodatkowo niekorzystnie na pogłębienie zmian restrykcyjnych<sup>35</sup>. Warto zaznaczyć, że u chorych na PAH z towarzyszącą chorobą śródmiąższową płuc lub wtórnym nadciśnieniem płucnym zaburzenia restrykcyjne są znacznie bardziej nasilone, co może stanowić istotne znaczenie w diagnostyce różnicowej<sup>35</sup>. Szczególną grupę wśród badanych z nadciśnieniem płucnym stanowią chorzy z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*). Szacuje się, że u blisko 1/3 chorych na CTEPH występują zaburzenia wentylacji typu restrykcyjnego<sup>34</sup>. Najbardziej prawdopodobną przyczynę restrykcji u tych chorych stanowi przetrwałe bliznowacenie miąższu płucnego<sup>34</sup>.

Ponadto u pacjentów z wadami zastawkowymi często stwierdza się obniżoną wartość TLC, zwiększoną RV oraz  $R_{tot}$ , które w większości przypadków ulegają normalizacji po skutecznym leczeniu operacyjnym<sup>36</sup>. Warto jednak podkreślić, że po operacji mogą wystąpić przejściowo zmiany restrykcyjne. Przejściowa restrykcja może wynikać z silnego bólu po sternotomii, który wpływa na jakość wykonania bodypletyzmo grafii, dlatego podobnie jak w przypadku spirometrii, należy odłożyć wykonanie bodypletyzmo grafii do ok. 4–8 tygodni po przebytych zabiegu kardiochirurgicznym, optymalnie do momentu ustąpienia dolegliwości bólowych<sup>1–5</sup>.

### **Badanie transferu płucnego dla tlenu węgla**

Ocena transferu płucnego dla tlenu węgla jest pomocnym badaniem w diagnostyce chorób śródmiąższowych płuc. Również schorzenia kardiologiczne mogą wpływać znacząco na obniżenie  $TL_{CO}$ . Obniżona wartość  $TL_{CO}$  jest obserwowana u pacjentów z obrzękiem płuc (zarówno kardiogennym, jak i niekardiogennym), PE (ostrą i przewlekłą) oraz PAH<sup>3</sup>. U większości chorych na HF wartość  $TL_{CO}$  ulega obniżeniu, zwłaszcza krótko po epizodzie zaostrzenia CHF (rycina 3).



**Rycina 3.** Patomechanizm upośledzenia funkcjonowania bariery pęcherzykowo-włośniczkowej (schemat własny na podstawie<sup>11</sup>).

U niektórych pacjentów z zaawansowaną postacią choroby, z objawami niewydolności prawokomorowej lub obukomorowej (wodobrzusze), pojemność dyfuzyjna płuc może być podwyższona<sup>3</sup>. Ponadto w przeciwieństwie do innych parametrów czynnościowych układu oddechowego wartość  $TL_{CO}$  pozostaje najczęściej niezmienna lub jedynie częściowo odwracalna u chorych po HTX<sup>37</sup>. Ulrik C.S. i wsp. zasugerowali, że obniżona wartość  $TL_{CO}$  po HTX nie wynika wyłącznie z HF, lecz może wskazywać na współistniejącą chorobę płuc<sup>16</sup>.

U wielu chorych po przebytych epizodach PE stwierdza się obniżenie wartości  $TL_{CO}$ . Wykazano, że stopień nasilenia objawów PE koreluje negatywnie z wartością  $TL_{CO}$ . U większości chorych dochodzi do poprawy parametrów funkcji płuc, ale obniżone wartości  $TL_{CO}$  utrzymują się długo, nawet do siedmiu miesięcy od wystąpienia epizodu, niezależnie od zastosowanego sposobu leczenia<sup>38</sup>.

Sun X.G. i wsp. wykazali, że u ok. 75% chorych na PAH, bez współistniejącej choroby płuc, wartość  $TL_{CO}$  jest istotnie obniżona<sup>35</sup>. Ponadto zaobserwowano istotną korelację pomiędzy obniżonymi wartościami  $TL_{CO}$  i objętości płuc a redukcją szczytowego pochłaniania tlenu (peak  $VO_2$ ), pułapu tlenowego oraz progu beztlenowego (AT, *anaerobic threshold*)<sup>35</sup>. Przyczyn obniżenia  $TL_{CO}$  autorzy upatrują przede wszystkim w przewlekłej redukcji objętości krwi naczyń włosniczkowych płuc związanej z przerostem warstwy mięśniowej tętniczek oraz pogrubieniem błony wewnętrznej naczyń<sup>34,35</sup>. Znaczne obniżenie  $TL_{CO}$  u chorych na PAH jest rzadko spotykane i sugeruje współistnienie przewlekłej, towarzyszącej choroby płuc<sup>34</sup>.

Mustafa K.Y. i wsp. wykazali, że obniżona wartość  $TL_{CO}$  wpływa na gorsze rokowanie w okresie okołoperacyjnym u pacjentów z nabytymi wadami zastawkowymi (stenozą aortalną lub mitralną)<sup>36</sup>. Tymczasem u chorych z wadami serca z przeciekiem lewo-prawym (np. otworem międzyprzedsionkowym, otworem międzykomorowym, złożonymi wrodzonymi wadami serca) może dojść do zwiększenia  $TL_{CO}$ . Niektóre leki kardiologiczne mogą również wywierać wpływ na wyniki, a tym samym wartość diagnostyczną  $TL_{CO}$ . Dotyczy to przede wszystkim leków stosowanych w terapii HF. Wykazano, że nieselektywny  $\beta$ -bloker – karwedilol – może obniżać wartość  $TL_{CO}$  najprawdopodobniej wskutek blokady receptorów  $\beta_2$  w pęcherzykach płucnych, czego nie zaobserwowano w przypadku bisoprololu<sup>11</sup>. Tymczasem inne leki stosowane w HF mogą zwiększać  $TL_{CO}$ , wywierając korzystny wpływ na wymianę gazową przez barierę pęcherzykowo-włosniczkową. Wykazano, że antagoniści receptora dla angiotensyny II (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) nie tylko zmniejszają nasilenie stanu zapalnego w płucach, ale również wpływają na redukcję płynu śródmiąższowego oraz działają wazodylatacyjnie na naczynia płucne<sup>39</sup>. Ponadto antagoniści receptora dla aldosteronu (spironolakton, eplerenon) istotnie zmniejszają włóknienie w obrębie bariery pęcherzykowo-włosniczkowej, poprawiając jej funkcjonowanie<sup>10,40</sup>. Niewątpliwie potrzebne są dalsze, większe badania dla określenia praktycznego znaczenia klinicznego powyższych obserwacji.

## Podsumowanie

Współistnienie schorzeń układu sercowo-naczyniowego może utrudniać interpretację wyników badań czynnościowych układu oddechowego. W wielu sytuacjach klinicznych schorzenia kardiologiczne wpływają na poszczególne parametry wentylacyjne płuc, dlatego też umiejętność identyfikacji czynników zaburzających wentylację jest szczególnie istotna w tych grupach chorych. Należy podkreślić, że prawidłowa interpretacja wyników badań czynnościowych układu oddechowego jest kluczowa dla ustalenia diagnozy, przeprowadzenia diagnostyki różnicowej, a także monitorowania choroby i oceny skuteczności leczenia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;8:e70–e88.
2. Kuziemski K. Badania czynnościowe układu oddechowego w Pneumologia w gabinecie lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2020.
3. Bielicki P, Hildebrand K, Przybyłowski T. Atlas badań czynnościowych układu oddechowego. Warszawa, Medical Tribune Polska, 2015.
4. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005;26: 511–522.
5. Gutkowski P. Badania pletyzmograficzne w praktyce pulmonologicznej. Bielsko Biała, α-medica press, 2011.
6. Chase SC, Wheatley CN, Olson LJ, et al. Impact of chronic systolic heart failure on structure function relationship in large airways. *Physiol Rep.* 2016;4:e12867.
7. Caravita S, Vachiéry JL. Obstructive ventilatory disorder in heart failure-caused by the heart or the lung? *Curr Heart Fail Rep.* 2016;13:310–318.
8. Čelutkienė J, Balčiūnas M, Kablučko D, et al. Challenges of treating acute heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiac Fail Rev.* 2016;3:56–61.
9. Olson TP, Kenneth CB, Johnson BD. Pulmonary function changes associated with cardiomegaly in chronic heart failure. *J Cardiac Fail.* 2007;13:100–107.
10. Agostoni P, Contini M, Cattadori, et al. Lung function with carvedilol and bisoprolol in chronic heart failure: is beta selectivity relevant? *Eur J Heart Fail.* 2007;9:827–833.
11. Apostolo A, Giusti G, Gargiulo P, et al. Lungs in heart failure. *Pulm Med.* 2012;2012:952741.
12. Light RW, George RB. Serial pulmonary function in patients with acute heart failure. *Arch Intern Med.* 1983;143: 429–33.
13. Brenner S, Guder G, Berliner D, et al. Airway obstruction in systolic heart failure-copd or congestion? *Int J Cardiol.* 2013;168:1910–1916.
14. Hosenpud JD, Stibolt TA, Atwal K, et al. Abnormal pulmonary function specifically related to congestive heart failure: comparison of patients before and after cardiac transplantation. *Am J Med.* 1990;88:493–496.
15. Ulrik CS, Carlsen J, Arendrup H, et al. Pulmonary Function in Chronic Heart Failure. Changes After Heart Transplantation. *Scand Cardiovasc J.* 1999;33:131–136.
16. Lizak MK, Zaliczynski M, Jarosz A, et al. The influence of chronic heart failure on pulmonary function tests in patients undergoing orthotopic heart transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:3194–3197.
17. Dimopoulou I, Daganou M, Tsintzas OK, et al. Effects of severity of long-standing congestive heart failure on pulmonary function. *Respir Med.* 1998;92:1321–1325.
18. Melenovsky V, Andersen MJ, Andress K, et al. Lung congestion in chronic heart failure: haemodynamic, clinical and prognostic implications. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:1161–1171.
19. Dalsgaard M, Plesner LL, Schou M, et al. Prevalence of airflow obstruction in patients with stable systolic heart failure. *BMC Pulm Med.* 2017;17:6.
20. Güder G, Brenner S, Störk S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:1273–1282.
21. Brunnee T, Graf K, Kastens B, et al. Bronchial hyperactivity in patients with moderate pulmonary circulation overload. *Chest.* 1993;103:1477–1481.
22. Puri S, Dutka DP, Baker BL, et al. Acute saline infusion reduces alveolar-capillary membrane conductance and increases airflow obstruction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1999;99:1190–1196.
23. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. The quandary of beta-blockers and beta agonists. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2127–2138.
24. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest.* 2004;125:2309–2321.
25. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, et al. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Med.* 2011;105:S44–S49.
26. Calvo-Romero JM, Pérez-Miranda M, Bureo-Dacal P. Wheezing in patients with acute pulmonary embolism with and without previous cardiopulmonary disease. *Eur J Emerg Med.* 2003;10:288–289.
27. Bansal DP, Maazuddin M, Viqasuddin M. Pulmonary embolism mimicking acute severe asthma. *J Assoc Physicians India.* 2018;66:11–12.
28. Danielsbacka JS, Fagevik Olsén M, Hansson PO, et al. Lung function, functional capacity, and respiratory symptoms at discharge from hospital in patients with acute pulmonary embolism: A cross-sectional study. *Physiother Theory Pract.* 2018;34:194–201.

29. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J*. 2013;34:2795–2803.
30. Duprez DA, Hearst MO, Lutsey PL, et al. Associations among lung function arterial elasticity and circulating endothelial and inflammation markers. The multiethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2013;61:542–548.
31. Imaizumi Y, Eguchi K, Hoshida S, Kario K. Association between decreased respiratory function and increased blood pressure variability. *Blood Press Monit*. 2018;23:79–84.
32. Schnabel E, Nowak D, Brasche S, et al. Association between lung function, hypertension and blood pressure medication. *Respir Med*. 2011;105:727–733.
33. Schnabel E, Karrasch S, Schultz H, et al. High blood pressure, antihypertensive medication and lung function in a general adult population. *Respir Res*. 2011;12:50.
34. Low AT, Medford ARL, Millar AB, et al. Lung function in a pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2015;109:1244–1249.
35. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1028–1035.
36. Mustafa KY, Nour MM, Shuhaiber H, et al. Pulmonary function before and sequentially after valve replacement surgery with correlation to preoperative hemodynamic data. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:400–463.
37. Mettauer B, Lampert E, Charloux AA, et al. Lung membrane diffusing capacity, heart failure, and heart transplantation. *Am J Cardiol*. 1999;83:62–67.
38. Piirilä P, Laiho M, Mustonen P, et al. Reduction in membrane component of diffusing capacity is associated with the extent of acute pulmonary embolism. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2011;31:196–202.
39. Guazzi M. Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of pathophysiologic role. *Chest*. 2003;124:1090–1102.
40. Agostoni P, Magini A, Andreini D, et al. Spironolactone improves lung diffusion in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:159–164.

# Zasady bezpieczeństwa przeprowadzania wybranych testów czynnościowych układu oddechowego u chorych obciążonych schorzeniami układu krążenia

Anna Kowalczyś, Krzysztof Kuziemski, Marcin Gruchała

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Podstawowym narzędziem w diagnostyce wielu schorzeń pneumonologicznych są testy czynnościowe układu oddechowego (PFT, *pulmonary function tests*), ze szczególnym uwzględnieniem: spirometrii, bodypletyzmografii oraz współczynnika transferu płucnego dla tlenu węgla
- Pomimo że PFT należą do badań bezpiecznych, obarczonych niewielkim odsetkiem powikłań, większość z nich ma charakter sercowo-płuczny i sercowo-naczyniowy, dlatego chorzy obciążeni schorzeniami układu sercowo-naczyniowego powinni podlegać wnikliwej ocenie okołoproceduralnej

## Wprowadzenie

Badania czynnościowe układu oddechowego (PFT, *pulmonary function tests*) należą do podstawowych badań diagnostycznych w pneumonologii. W praktyce klinicznej najczęściej wykonywanym badaniem jest spirometria, która umożliwia pomiar parametrów wentylacyjnych układu oddechowego<sup>1-4</sup>. U chorych z podejrzeniem schorzeń restrykcyjnych płuc wykonuje się pletyzmografię całego ciała (bodypletyzmografię) celem dokładnego pomiaru objętości płuc i określenia wartości całkowitej pojemności płuc (TLC, *total lung capacity*)<sup>2,3</sup>. Pomiar DL<sub>CO</sub> jest obecnie określany jako badanie współczynnika transferu płucnego dla tlenu węgla (TL<sub>CO</sub>, *lung transfer factor for carbon monoxide*). Upośledzony TL<sub>CO</sub> można wykazać zwłaszcza w przebiegu schorzeń śródmiąższowych płuc<sup>2,3</sup>. U chorych z podejrzeniem nadreaktywności należy poszerzyć diagnostykę o wykonanie testów prowokacyjnych z metacholiną lub na cykloergometrze rowerowym. Warto jednak pamiętać, że wyniki wszystkich PFT powinny być zawsze interpretowane w kontekście klinicznym, po szczegółowej ocenie podmiotowej i przedmiotowej, a często również przeprowadzeniu badań dodatkowych, w tym laboratoryjnych i obrazowych<sup>1-4</sup>.

Kwalifikacja do PFT powinna obejmować nie tylko wnikliwą ocenę wskazań, ale i przeciwwskazań do ich wykonania. Dotychczas wciąż brakuje dużych, randomizowanych badań dotyczących częstości występowania powikłań związanych z PFT<sup>4,6</sup>. W 2018 roku Roberts C. i wsp. opublikowali wyniki jednego z największych badań nad bezpieczeństwem PFT z ostatnich 20 lat<sup>5</sup>. Niekorzystne zdarzenia podczas PFT (z wyjątkiem badań wysiłkowych oraz testów prowokacyjnych) zaobserwowano zaledwie u 5 z 10 000 badanych<sup>4,5</sup>. Pomimo że większość PFT jest uważana za badania bezpieczne, warto pamiętać, że współistnienie niektórych schorzeń może zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań w trakcie ich przeprowadzania<sup>4,5</sup>. Wielu chorych, u których należy wykonać badania czynnościowe, jest obciążonych schorzeniami układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*). Schorzenia te mogą stanowić względne przeciwwskazanie do wykonania PFT, zwłaszcza dynamicznej spirometrii. Ponadto zdecydowana większość niekorzystnych incydentów, do których dochodzi podczas PFT, ma charakter sercowo-naczyniowy oraz sercowo-płucny, dlatego chorzy z CVD poddawani tym badaniom powinni podlegać szczególnej ocenie przed- i okołoproceduralnej<sup>4-7</sup>.

## **Badanie spirometryczne u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia – o czym należy pamiętać?**

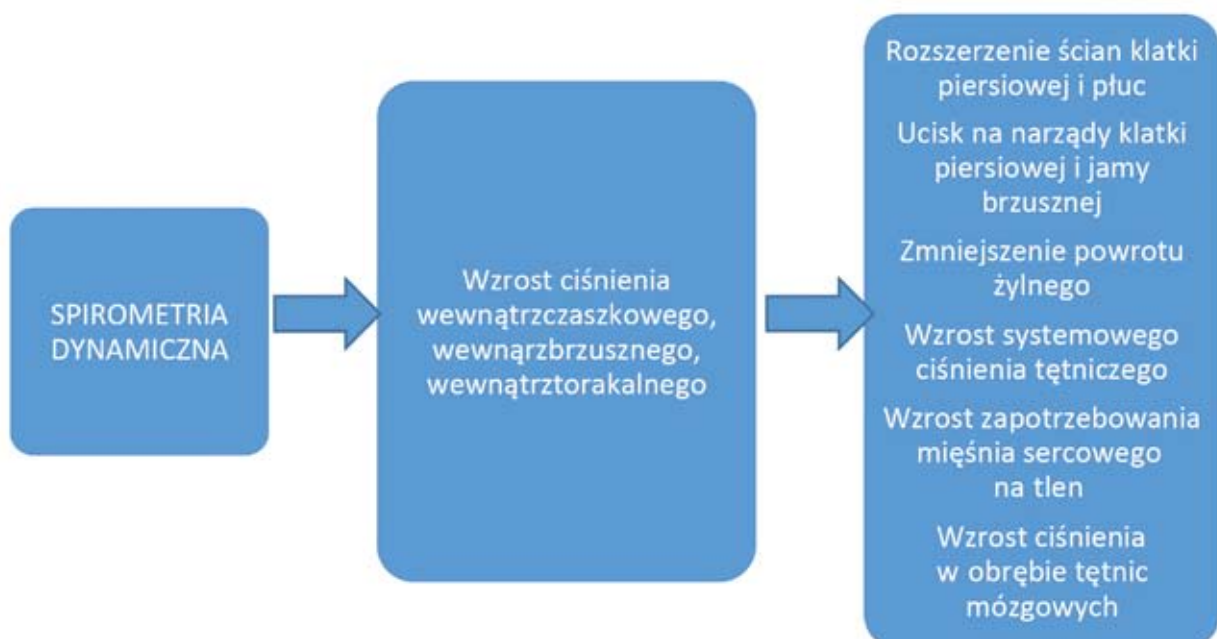
Spirometria odgrywa kluczową rolę w diagnostyce i monitorowaniu przewlekłych chorób układu oddechowego, przede wszystkim przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) oraz astmy, ale może również stanowić ważne badanie pomocnicze w innych sytuacjach klinicznych, dlatego istnieje wiele potencjalnych wskazań do jej wykonania (rycina 1)<sup>1-4</sup>. Prawidłowe przeprowadzenie spirometrii jest kluczowe dla interpretacji wyniku, dlatego techniczne aspekty wykonania badania są niezwykle istotne. W 2019 roku opublikowano kolejny, zaktualizowany, wspólny dokument *American Thoracic Society (ATS)* oraz *European Respiratory Society (ERS)* mający na celu standaryzację przeprowadzania spirometrii<sup>4</sup>. Przedstawiono w nim nie tylko szczegółowe wymogi dotyczące metodyki i procedury wykonania spirometrii, ale również wskazania i przeciwwskazania do jej przeprowadzenia<sup>4</sup>.

Pełne badanie spirometryczne obejmuje: ocenę statyczną (krzywa objętość–czas), dynamiczną (krzywa przepływ–objętość) oraz pomiar maksymalnej dowolnej wentylacji (MVV, *maximal voluntary ventilation*). U chorych z potwierdzoną obturacją przeprowadza się również próbę odpowiedzi na lek rozkurczający oskrzela (*bronchodilator responsiveness testing*), zwaną próbą odwracalności obturacji lub próbą rozkurczową. Wykonanie części dynamicznej badania oraz MVV wymaga maksymalnego wysiłku oddechowego i bardzo dobrej współpracy pomiędzy pacjentem a osobą przeprowadzającą badanie<sup>1-4</sup>. Należy pamiętać, że w trakcie wykonywania spirometrii dochodzi do krótkotrwałego, lecz istotnego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego, w obrębie klatki piersiowej oraz jamy brzusznej, co może powodować zawroty głowy, krótkotrwałe omdlenie, nietrzymanie moczu (rycina 2)<sup>4,8,9</sup>. Tiller A.B. i wsp. wykazali, że w trakcie spirometrii dochodzi do nagłego, znacznego wzrostu ciśnienia wewnątrztorakalnego, którego wartość zmierzona w przełyku wynosi ok.  $47 \pm 9$  cmH<sub>2</sub>O podczas wdechu i aż  $102 \pm 32$  cmH<sub>2</sub>O podczas natężonego wydechu<sup>8</sup>. Powyższe zmiany mają charakter przemijający i najczęściej nie powodują żadnych niekorzystnych następstw u chorych bez dodatkowych schorzeń współistniejących<sup>4</sup>. Spirometria jest uważana za badanie bezpieczne, a istotne powikłania związane z jego przeprowadzeniem występują bardzo rzadko, dlatego w uaktualnionym dokumencie ATS/ERS z 2019 roku nie wyszczególniono bezwzględnych przeciwwskazań do jej przeprowadzenia<sup>4</sup>. Niemniej dla zminimalizowania ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń ze strony innych narządów i układów warto pamiętać, że istnieje szereg względnych przeciwwskazań do wykonania spirometrii, które należy uwzględnić, kwalifikując chorego na badanie (tabela 1).





**Rycina 1.** Główne wskazania do przeprowadzenia spirometrii (zmodyfikowano na podstawie<sup>1-4</sup>).



**Rycina 2.** Wpływ wysiłku podjętego podczas wykonywania dynamicznej spirometrii na inne narządy i układy (schemat własny na podstawie<sup>1-4,8,9</sup>).

**Tabela 1.** Najważniejsze względne przeciwwskazania do wykonania spirometrii (na podstawie<sup>4</sup>).

Przeciwwskazania związane ze wzrostem zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen lub zmianami ciśnienia tętniczego krwi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostry zawał mięśnia sercowego (w ciągu siedmiu dni)</li> <li>• Hipotensja lub ciężkie nadciśnienie tętnicze</li> <li>• Istotna arytmia nadkomorowa lub komorowa</li> <li>• Zdekompensowana niewydolność serca</li> <li>• Niekontrolowane nadciśnienie płucne</li> <li>• Ostra zatorowość płucna</li> <li>• Omdlenia po PFT w wywiadzie</li> </ul>
Przeciwwskazania związane ze wzrostem wewnątrzczaszkowego/wewnątrzgałkowego ciśnienia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tętniak naczyń mózgowych</li> <li>• Operacja neurochirurgiczna (w ciągu czterech tygodni)</li> <li>• Niedawne wstrząśnienie mózgu w utrzymujących się objawami</li> <li>• Operacja gałki ocznej (w ciągu czterech tygodni)</li> <li>• Odwarstwienie siatkówki do sześciu miesięcy</li> </ul>
Przeciwwskazania związane ze wzrostem ciśnienia w zatokach i uchu środkowym	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operacja zatok lub ucha środkowego lub infekcja (w ciągu siedmiu dni)</li> </ul>
Przeciwwskazania związane ze wzrostem ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej i jamy brzusznej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odma opłucnej</li> <li>• Operacja torakochirurgiczna lub jamy brzusznej (w ciągu czterech tygodni)</li> <li>• Zaawansowana ciąża</li> </ul>
Przeciwwskazania związane z infekcjami	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecność lub podejrzenie aktywnej infekcji dróg oddechowych, włącznie z gruźlicą</li> <li>• Stan kliniczny predysponujący do rozprzestrzeniania się infekcji: krwioplucie, kaszel z masywnym odkrztuszaniem, krwawienie z jamy ustnej</li> </ul>

PFT (*pulmonary function tests*) – testy czynnościowe układu oddechowego

Roberts C. i wsp. wykazali, że najczęstszymi incydentami, do jakich dochodzi podczas wykonywania spirometrii, są krótkotrwałe omdlenia<sup>5</sup>. Li F. i wsp. podsumowując wyniki z jednego ośrodka, wykazali, że głównymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z PFT były: zawroty głowy, przejściowa, krótkotrwała utrata widzenia, drętwienie kończyn, drętwienie warg oraz upadki<sup>7</sup>. Wszystkie zaobserwowane niekorzystne incydenty nie stanowiły zagrożenia życia chorych i występowały bardzo rzadko, ze średnią częstością wynoszącą ok. 0,44%<sup>7</sup>. Pomimo że incydenty sercowo-naczyniowe należą do rzadkości, warto zwrócić szczególną uwagę na chorych obciążonych niektórymi CVD, u których w trakcie wykonywania spirometrii może dojść do pogorszenia stanu klinicznego, nasilenia niektórych objawów lub wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych<sup>4</sup>. W 2011 roku Cooper B.G. dokonał wyjątkowo interesującego podsumowania aktualnego stanu wiedzy i wyników dostępnych badań na temat bezpieczeństwa wykonywania PFT, zwłaszcza spirometrii, u chorych z różnymi CVD<sup>6</sup>.

### **Nadciśnienie tętnicze**

Prawidłowo kontrolowane HTN (<140/90 mmHg), nie stanowi przeciwwskazania do wykonania spirometrii<sup>4</sup>. Natomiast chorzy z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi (BP, *blood pressure*), zwłaszcza z HTN III stopnia, nie powinni być kwalifikowani na badanie przed ustabilizowaniem stanu klinicznego. Warto pamiętać, że u chorych ze źle kontrolowanym HTN może dojść do nadmiernego wzrostu BP, a nawet przełomu nadciśnieniowego<sup>6</sup>. Celem minimalizacji ryzyka wystąpienia możliwych powikłań sercowo-naczyniowych należy uprzednio zmodyfikować leczenie hipotensyjne. W sytuacji gdy spirometria jest konieczna do podjęcia ważnych decyzji terapeutycznych, a BP jest istotnie podwyższone, można doraźnie obniżyć BP przed wykonaniem badania, podając np. kaptopryl 25 mg p.o.

### **Przewlekły zespół wieńcowy**

Spirometria jest badaniem bezpiecznym u chorych z rozpoznaniem przewlekłego zespołu wieńcowego. Ponadto odgrywa istotną rolę w kwalifikacji tych chorych do rewaskularyzacji chirurgicznej<sup>4</sup>. U chorych na nierozpoznaną, a więc nieleczoną, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) oraz współistniejącą chorobę wieńcową ryzyko okołoperacyjne jest istotnie wyższe niż u tych chorych bez POChP<sup>10</sup>. U niektórych chorych wysiłek związany z wykonaniem natężonego wydechu może wywołać ból dławicowy spowodowany zwiększeniem zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, dlatego leki przeciwdławicowe powinny być łatwo dostępne (np. nitrogliceryna podawana podjęzykowo)<sup>6</sup>.

### **Ostry zespół wieńcowy**

W poprzednich wytycznych ATS/ERS dotyczących standaryzacji przeprowadzania PFT z 2005 roku zawał mięśnia sercowego (MI, *myocardial infarction*) przebyty w ciągu ostatnich czterech tygodni stanowił bezwzględne przeciwwskazanie do wykonania spirometrii<sup>11</sup>. Obecnie zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatniego tygodnia jest jedynie względnym przeciwwskazaniem<sup>4</sup>. Zmiana została najpewniej podyktowana faktem, że u wielu chorych po upływie siedmiu dni od MI przeprowadza się testy wysiłkowe, które są obciążone niskim ryzykiem wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, a wymagają podjęcia większego wysiłku niż podczas wykonywania spirometrii<sup>1,6</sup>. Pomimo iż niestabilna dławica piersiowa nie została uwzględniona w dokumencie, powyższe zalecenia można zastosować w całej populacji chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*). Warto jednak podkreślić, że standardy dotyczą stabilnych chorych z niepowikłanym ACS, dlatego decyzja o wykonaniu spirometrii powinna być zawsze podejmowana indywidualnie<sup>6</sup>.

### **Niewydolność serca**

Głównym wskazaniem do wykonania spirometrii u chorych na HF jest diagnostyka różnicowa duszności, która jest dominującym objawem podmiotowym tej choroby oraz wielu schorzeń układu oddechowego, w tym POChP. U chorych z rozpoznaniem zaawansowanej HF wykonanie badania poprawnego technicznie może sprawiać wiele trudności<sup>4</sup>. W trakcie spirometrii najczęściej obserwowano: nasilenie duszności, zawroty głowy, osłabienie oraz omdlenia, które występowały zwłaszcza u chorych z tendencją do hipotensji. U zdecydowanej większości chorych ze stabilną postacią HF nie obserwuje się działań niepożądanych. Pomimo to zaleca się szczególną ostrożność podczas wykonywania próby odpowiedzi na lek rozszerzający oskrzela<sup>6</sup>. U wszystkich chorych z zaostrzeniem HF należy odroczyć planowe badanie do czasu uzyskania stabilizacji stanu klinicznego<sup>4</sup>.

### **Chory po operacji kardiologicznej**

Operacja pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*), podobnie jak wymiany zastawek serca, jest najczęściej wykonywana przez sternotomię pośrodkową, rzadziej metodą małoinwazyjną, z dostępu bocznego (MIDCAB, *minimally invasive coronary artery bypass*). Wykonanie spirometrii zaleca się rutynowo przed operacją kardiologiczną, ale u niektórych chorych zachodzi konieczność jej przeprowadzenia po zabiegu<sup>4,6</sup>. Dla zapewnienia optymalnych warunków gojenia rany po sternotomii należy odczekać z wykonaniem spirometrii minimum cztery tygodnie<sup>4,6</sup>. Jednym z najczęstszych problemów po niepowikłanych zabiegach przebiegających ze sternotomią jest ból pooperacyjny, który przez długi okres uniemożliwia prawidłowe wykonanie dynamicznej spirometrii. Z tego powodu okres czterech tygodni może w praktyce klinicznej

ulec istotnemu wydłużeniu. Ponadto u wszystkich chorych, u których doszło do powikłań związanych z raną pooperacyjną (zapalenie tkanki podskórnej, infekcja mostka, zapalenie śródpiersia), spirometrię należy odłożyć do czasu poprawy stanu klinicznego<sup>6</sup>.

### **Arytmie**

U chorych z ciężką, nawracającą arytmia, zwłaszcza komorową, nie należy wykonywać spirometrii do czasu ustabilizowania stanu klinicznego. Dotyczy to przede wszystkim chorych z napadowym częstoskurczem komorowym (VT, *ventricular tachycardia*) niezabezpieczonych kardiowerterem-defibrylatorem (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*)<sup>4</sup>. Łagodne arytmie komorowe i nadkomorowe nie stanowią przeciwwskazania do wykonania spirometrii, ale należy pamiętać, że u niektórych chorych może dojść do ich nasilenia podczas badania<sup>4,6,12</sup>. Araujo C.G. i wsp. wykazali, że arytmia występuje u około 10% chorych wykonujących spirometrię. U wszystkich badanych arytmia miała pochodzenie nadkomorowe, trwała krótko i zwykle przebiegała bezobjawowo. U niektórych arytmia była potwierdzona jeszcze przed rozpoczęciem spirometrii<sup>12</sup>. Zaobserwowano częstsze występowanie arytmii po podaniu krótko działającego leku rozkurczającego oskrzela (SABA, *short-acting beta agonist*). Leki z tej grupy mogą wywołać tachyarytmie komorowe i nadkomorowe, działając chronotropowo dodatnio oraz powodując lub nasilając hipokalemię. Proarytmiczny wpływ SABA jest bardziej wyrażony u chorych na HF (zwłaszcza leczonych digoksyną), HTN, CAD i innymi CVD. Ryzyko arytmii można zminimalizować poprzez redukcję dawki SABA, ale wówczas czułość badania ulegnie obniżeniu. Niektórzy autorzy sugerują możliwość zastąpienia SABA krótko działającym lekiem antycholinergicznym (SAMA, *short-acting muscarinic antagonists*), jednak w badaniach wykazano, że są to również leki o potencjale arytmogennym<sup>1</sup>.

### **Ostra zatorowość płucna**

Badania czynnościowe układu oddechowego nie powinny być wykonywane u chorych z rozpoznaniem ostrej zatorowości płucnej i niestabilności hemodynamicznej<sup>4</sup>. Spirometria jest możliwa do przeprowadzenia u stabilnych chorych leczonych skutecznie antykoagulantami<sup>1,6</sup>. W każdym przypadku należy zweryfikować wskazania do jej wykonania celem uniknięcia sytuacji, w której ryzyko związane z badaniem przewyższa potencjalne korzyści<sup>1,4,6</sup>. U chorych z przewlekłą zatorowością płucną spirometria może stanowić ważne narzędzie diagnostyczne służące różnicowaniu zgłaszanych objawów w tym duszności<sup>1</sup>.

### **Tętniaki tętnic mózgowych, aorty brzusznej i piersiowej**

Podczas kwalifikacji do spirometrii chorych z tętniakiem tętnic mózgowych należy zachować szczególną ostrożność<sup>4</sup>. Jak już wspomniano, w trakcie badania dochodzi do nagłego wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, które zwiększa ryzyko progresji, rozwarstwienia lub pęknięcia tętniaka stanowiące poważne zagrożenie dla życia chorego. Przez wiele lat tętniaki aorty o średnicy powyżej 6 cm stanowiły względne przeciwwskazanie do wykonania spirometrii<sup>4</sup>. W ostatnich latach opublikowano wyniki kilku badań, w których stwierdzono, że niekorzystne zdarzenia związane z obecnością tętniaków aorty brzusznej i piersiowej występują bardzo rzadko. Dotyczyło to także tętniaków przekraczających 6 cm, dlatego nie stanowią one obecnie przeciwwskazania do przeprowadzenia spirometrii<sup>4,12,15</sup>. Niemniej należy zachować szczególną ostrożność, kwalifikując do badania chorych z dużym tętniakiem aorty wstępującej i wnikliwie ocenić potencjalne korzyści kliniczne płynące z jego wykonania.

## Udar mózgu

Chorzy w stanie stabilnym po przebytych udarach mózgu mogą być bezpiecznie kwalifikowani do spirometrii. U pacjentów z dysfunkcją motoryczną występują trudności z poprawnym wykonaniem badania, co trzeba koniecznie uwzględnić przed kwalifikacją do badania<sup>6</sup>. Należy również pamiętać, że podczas wykonywania natężonych manewrów oddechowych ciśnienie tętnicze ulega istotnym wahaniom, co może wpłynąć niekorzystnie na stan kliniczny chorego po udarze mózgu, dlatego konieczna jest odpowiednia modyfikacja farmakoterapii przed wykonaniem badania<sup>1,6</sup>.

## Testy nadreaktywności oskrzeli

Testy nadreaktywności oskrzeli są stosunkowo rzadko przeprowadzane w codziennej praktyce lekarskiej. Najczęstszym wskazaniem do ich wykonania jest diagnostyka astmy oskrzelowej, ale mogą być również przeprowadzane w celach orzecznich oraz badaniach klinicznych<sup>1-3</sup>. U osób z nadreaktywnością oskrzeli pod wpływem działania bodźca dochodzi do nadmiernego skurczu oskrzeli, który u zdrowych badanych w podobnych warunkach nie występuje. W praktyce klinicznej najczęściej wykorzystuje się do tego celu metacholinę. Do wziewnej prowokacji używa się roztworów metacholiny sporządzonych z suchego ekstraktu rozpuszczonego w 0,9% NaCl. Najczęściej stosuje się wzrastające stężenia metacholiny. Prowokacja wykonywana jest do momentu wystąpienia skurczu oskrzeli. Następnie podawany jest lek rozszerzający oskrzela<sup>2,3</sup>. Próba prowokacyjna jest obarczona wyższym ryzykiem wystąpienia powikłań niż spirometria. Najczęściej dochodzi do nadmiernego skurczu oskrzeli, który może objawiać się podobnie jak w napadzie astmatycznym<sup>1-3</sup>. Znaczna duszność jest objawem źle tolerowanym zwłaszcza przez chorych obciążonych dodatkowo CVD. Bardzo często duszności towarzyszy tachykardia, wzrost ciśnienia tętniczego krwi i ból w klatce piersiowej. Wobec powyższych u pacjentów z ciężkim, źle kontrolowanym HTN, niedawno przebyłym ACS czy też istotnymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca należy odroczyć wykonanie badania do czasu ustabilizowania stanu klinicznego<sup>1-3</sup>. Przeprowadzenie próby prowokacyjnej wiąże się z wielokrotnym powtarzaniem spirometrii po każdej dawce metacholiny. Dlatego też trzeba pamiętać o wszystkich przeciwwskazaniach do wykonania spirometrii. Należy również podkreślić, że mając na uwadze bezpieczeństwo chorych, testy prowokacyjne powinny być przeprowadzane wyłącznie przez doświadczony personel, przeszkolony w zakresie zasad prowadzenia resuscytacji, w pracowni wyposażonej w odpowiedni sprzęt<sup>1-3</sup>.

## Bodypletyzmografia

Pletyzmografia całego ciała umożliwia badanie zmian objętości klatki piersiowej, dzięki którym można dokładnie ocenić całkowitą objętość gazu zawartego w klatce piersiowej (TGV, *total gas volume*), jak i całkowitej pojemności płuc (TLC, *total lung volume*)<sup>2,3,16</sup>. Podstawowym wskazaniem do przeprowadzenia pletyzmografii całego ciała jest diagnostyka chorób restrykcyjnych płuc oraz monitorowanie ich przebiegu i skuteczności leczenia. Ponadto bodypletyzmografia jest przydatna w trakcie kwalifikacji chorego do operacji w obrębie klatki piersiowej, jak również w ocenie obturacji u chorych, którzy nie potrafią wykonać natężonego wydechu<sup>2,3,16</sup>. Bodypletyzmografia jest prostsza do wykonania, ponieważ wymaga znacznie mniejszego wysiłku oddechowego ze strony osoby badanej. Podczas badania zwiększa się ciśnienie wewnątrz klatki piersiowej, jamy brzusznej i wewnątrzczaszkowe, ale wzrost ten jest istotnie mniejszy niż w trakcie spirometrii<sup>2,3,16</sup>. Pletyzmografia całego ciała jest uważana za badanie bezpieczniejsze dla chorych obciążonych

CVD. W wielu sytuacjach klinicznych pletyzmografia jest wykonywana łącznie ze spirometrią. Dlatego należy pamiętać o przeciwwskazaniach do spirometrii u chorych z współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi<sup>2,3,16</sup>.

## Badanie czynnościowe układu oddechowego w trakcie pandemii COVID-19

W dobie pandemii COVID-19 pojawiły się uzasadnione obawy dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzania PFT w kontekście potencjalnego ryzyka rozprzestrzeniania tej infekcji. Badania czynnościowe układu oddechowego wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia kaszlu i transmisji infekcji drogą kropelkową w znacznie większym stopniu niż w trakcie innych badań. Dotychczas wciąż brakuje danych dotyczących ryzyka zakażenia chorych i personelu przeprowadzającego badanie. Dlatego autorzy wytycznych ATS zalecają ograniczenie wykonywania PFT tylko do badań niezbędnych celem podjęcia natychmiastowych decyzji terapeutycznych. W każdym przypadku należy pamiętać o zastosowaniu środków ochrony indywidualnej zarówno przez badanego, jak i personel medyczny. Podczas spirometrii koniecznie należy stosować ustniki z odpowiednimi filtrami, a po spirometrii przeprowadzić dezynfekcję sprzętu i pomieszczenia. Podsumowując, kwalifikacja chorych do badania powinna równoważyć potencjalne ryzyko z potrzebą oceny czynności płuc, przede wszystkim w celu podjęcia decyzji o leczeniu<sup>17</sup>.

## Podsumowanie

Badania czynnościowe układu oddechowego należą do najczęściej wykonywanych w diagnostyce i monitorowaniu schorzeń tegoż układu. Ocena czynności układu oddechowego jest procedurą bezpieczną. Odpowiedni dobór chorych, w tym z obciążeniami kardiologicznymi, przy uwzględnieniu przeciwwskazań powoduje, że działania niepożądane występują niezwykle rzadko. W przypadku wątpliwości należy odstąpić od wykonania badania do momentu ustabilizowania stanu chorego.

## PIŚMIENNICTWO

1. Boros P. Spirometria. Kiedy, komu i po co wykonać spirometrię. Wskazania i przeciwwskazania. *Med Prakt.* 2016; 12:87–91.
2. Kuziemski K. Badania czynnościowe układu oddechowego w Pneumonologia w gabinecie lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2000.
3. Bielicki P, Hildebrand K, Przybyłowski T. Atlas badań czynnościowych układu oddechowego. Warszawa, Medical Tribune Polska, 2015.
4. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;8:e70–e88.
5. Roberts C, Ward S, Walsted E, Hull JH. Safety of pulmonary function testing: data from 20 years. *Thorax.* 2018;73: 385–387.
6. Cooper BG. An update on contraindications for lung function testing. *Thorax.* 2011;66:714–723.
7. Li F, Huang Z, Wang X, et al. Safety and Use of Pulmonary Function Tests: A Retrospective Study From a Single Center Over Seven Years' Clinical Practice. *BMC Pulm Med.* 2019;19:259.
8. Tiller NB, Simpson AJ. Effect of spirometry on intra-thoracic pressures. *BMC Res Notes.* 2018;11:110.
9. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Spirometry in chronic obstructive pulmonary disease: a hemodynamic roller coaster? *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:e6–e7.
10. Grupa robocza ds. rewaskularyzacji mięśnia sercowego Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS). Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego (2018). *Kardiol Pol.* 2018;76,12:1585–1664.

11. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26: 319–338.
12. Araujo CG, Vianna LC. How often does spirometry testing induce cardiac arrhythmias? *Prim Care Respir J*. 2009;18: 185–188.
13. Zagami D, Wilson J, Bodger A, Sriram KB. Respiratory function testing is safe in patients with abdominal aortic aneurysms. *Vasc Endovascular Surg*. 2014;48:522–523.
14. Goodyear SJ, Yow H, Saedon M, et al. Risk stratification by pre-operative cardiopulmonary exercise testing improves outcomes following elective abdominal aortic aneurysm surgery: a cohort study. *Perioper Med (Lond)*. 2013;2:10.
15. Frost F, Peat R, McWean J, et al. Pulmonary function testing is safe in patients with thoracic aortic aneurysms. *Eur Respir J*. 2018;52:1800928.
16. Gutkowski P. Badania pletyzmograficzne w praktyce pulmonologicznej. Bielsko Biała, α-medica press, 2011.
17. <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/pulmonary-function-laboratories.php> McCormack MC, Kaminsky DA. Pulmonary Function Laboratories: Advice Regarding COVID-19. The American Thoracic Society. Dostęp <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/pulmonary-function-laboratories.php> (10.06.2020).





---

**CZĘŚĆ III**

**Kardiopneumologia  
w praktyce klinicznej  
– wybrane problemy**

---



# Znaczenie prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu krążenia u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc

Aleksandra Undrunas, Tomasz Zdrojewski, Krzysztof Kuziemski

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Choroby układu sercowo- naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) są najczęstszymi chorobami współwystępującymi u osób obciążonych przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)
- Obie jednostki chorobowe są głównymi przyczynami zgonów i stanowią istotny problem zdrowotny oraz ekonomiczny na świecie
- Z uwagi na wspólną etiologię zależną m.in. od modyfikowalnych czynników ryzyka wystąpienia i przebiegu POChP oraz CVD, nieodzownym elementem praktyki lekarskiej powinny być aktywne działania nastawione zarówno na prewencję pierwotną, jak i wtórną tych schorzeń

## Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) oraz układu oddechowego należą do głównych przyczyn hospitalizacji oraz zgonów na świecie. Według nowych danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z powodu choroby niedokrwiennej serca oraz udarów mózgu rocznie umiera około 15 milionów ludzi na świecie, a z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), która obecnie stanowi trzecią przyczynę zgonów na świecie, około 3 milionów osób<sup>1</sup>. Pomimo rozwoju diagnostyki oraz łatwiejszego dostępu do leczenia, choroby te stanowią wciąż istotny problem zdrowotny i ekonomiczny wymagający interdyscyplinarnego podejścia do pacjenta.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest jednostką chorobową charakteryzującą się trwałą, nie w pełni odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Przewlekłe narażenie na szkodliwe cząsteczki i gazy, w tym głównie dym tytoniowy, powoduje aktywację procesów zapalnych i rozwój stresu oksydacyjnego. Skutkuje to niszczeniem struktur drzewa oskrzelowego, w rezultacie objawami z zakresu układu oddechowego. Proces zapalny

powoduje nie tylko lokalne zmiany w układzie oddechowym, ale może też przechodzić w ogólnoustrojową reakcję dającą podłoże innym jednostkom chorobowym. Z kolei zmiany ogólnoustrojowe mają istotny wpływ na ciężkość przebiegu POChP, rozwój schorzeń współistniejących, rokowanie oraz jakość życia chorych<sup>2-5</sup>.

## Współwystępowanie POChP i chorób układu krążenia

Do najczęstszych chorób współistniejących z POChP należą CVD: nadciśnienie tętnicze (HTN, *hypertension*), choroba wieńcowa (CAD, *coronary artery disease*), zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca (HF, *heart failure*), udar niedokrwieny mózgu<sup>6,7</sup>. Występowanie CVD u chorych na POChP wynosi co najmniej 20%, podczas gdy w grupach bez POChP – 9%<sup>3,8</sup>. Chorzy na POChP mają nawet pięciokrotnie większe ryzyko zachorowania na CVD niż osoby z populacji ogólnej. W łagodnej i umiarkowanej postaci POChP wg *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* główną przyczyną zgonów obok nowotworów układu oddechowego są właśnie CVD<sup>3</sup>. W zależności od przyjętej metodologii badań stanowią one od 12% do 37% przyczyn zgonów, w odróżnieniu od ciężkiej postaci POChP, w której chorzy najczęściej umierają z powodu niewydolności oddechowej. Ponadto u osób obciążonych POChP głównymi przyczynami hospitalizacji są zaostrzenia HF, zawały serca oraz udary mózgu<sup>6,9</sup>.

Współistnienie CVD ma również wpływ na częstość występowania i stopień nasilenia zaostrzeń POChP, czas koniecznej hospitalizacji, częstość rehospitalizacji<sup>3,10,11</sup>. Zaobserwowano również, że współchorobowość zwiększa umieralność w trakcie hospitalizacji oraz w okresie trzech miesięcy po wypisie ze szpitala. Badania wykazały, że stwierdzenie podwyższonego stężenia NT-pro-BNP oraz troponiny T u pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP wpływa na istotne zmniejszenie 30-dniowego przeżycia<sup>6,10,12</sup>. Dodatkowo opisano, że wraz z obniżeniem wartości procentowej FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volume in one second*) istotnie wzrasta umieralność z powodów sercowo-naczyniowych. Chorzy na POChP, u których wystąpiły zawał serca, HF, arytmie, mają gorsze rokowanie w trakcie leczenia zachowawczego, a także podczas stosowania procedur kardiologii inwazyjnej. Udowodniono, że wartość FEV<sub>1</sub> u chorych na POChP ze współistniejącą CVD jest istotniejszym czynnikiem rokowniczym niż podwyższone stężenie cholesterolu, niezależnie od statusu palenia tytoniu<sup>10,13</sup>. Powyższe dane doprowadziły ekspertów do określenia POChP jako niezależnego czynnika ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Pomimo tego nie można zapomnieć, że chorzy na POChP są obciążeni innymi, klasycznymi czynnikami ryzyka CVD, których odpowiednio wczesna aktywna diagnostyka oraz leczenie mogą prowadzić do ograniczenia lub opóźnienia wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

## Obszary prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu krążenia

### Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

Standardowe postępowanie kliniczne u chorych z chorobami serca i naczyń polega na ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi naukowych towarzystw kardiologicznych ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe należy wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o intensywności leczenia, w tym o wdrożeniu leczenia farmakologicznego. Ocena ogólnego ryzyka sercowego ułatwia także edukację pacjentów. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) do 2021 roku zalecało stosowanie systemu SCORE (*The Systematic Coronary Risk Evaluation*) w wersji opracowanej dla danego kraju<sup>14</sup>. Od 2007 roku w Polsce używano tablic skalibrowanych dla polskiej populacji POL-SCORE<sup>15</sup>. W 2021 roku opublikowano nowe wytyczne ESC dotyczące prewencji sercowo-naczyniowej<sup>21</sup>. Dotychczas stosowany system

SCORE pozwalał ocenić ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat na podstawie wieku, płci, wartości ciśnienia skurczowego, stężenia cholesterolu całkowitego oraz palenia tytoniu wśród osób w wieku 40–70 lat. Obecnie rekomendowane jest stosowanie nowych systemów SCORE2 oraz SCORE2-OP oceniających zarówno ryzyko zgonu, jak i incydentów sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem w rozszerzonej wiekowo grupie osób od 40. do 90. roku życia, z uwzględnieniem różnych progów ryzyka w zależności od grup wiekowych. W 2021 roku opublikowano nowe wytyczne ESC dotyczące prewencji sercowo-naczyniowej. Warto podkreślić i przypomnieć, że analizy ryzyka z wykorzystaniem algorytmu i tablic SCORE są przeznaczone do stosowania w prewencji pierwotnej, u pacjentów bez incydentów sercowo-naczyniowych w wywiadzie. Chorzy po incydentach sercowo-naczyniowych lub z udokumentowaną chorobą serca lub naczyń *a priori* są zaliczani do grupy o bardzo wysokim ryzyku.

### **Nikotynizm**

Palenie tytoniu jest jednym z głównych czynników ryzyka występowania CVD. Odpowiada ono również za ponad 80% zachorowań na POChP. Badania wykazały, że chorzy na POChP są bardziej podatni na dym tytoniowy niż palacze, którzy nie rozwinęli choroby, czego konsekwencją jest zwiększona skłonność do ujawnienia się subklinicznej miażdżycy<sup>10</sup>. Dlatego też u wszystkich palących chorych na POChP, w celu zatrzymania postępu choroby, polepszenia rokowania, prewencji chorób sercowo-naczyniowych, powinno się wdrożyć działania mające na celu zaprzestanie palenia tytoniu<sup>2</sup>. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) oraz GOLD należy u każdego chorego rozpocząć interwencję od zasady „5P”:

1. Pytaj każdego pacjenta podczas każdej wizyty o nałóg palenia.
2. Poradź palaczowi tytoniu, by zaprzestał palenia.
3. Pamiętaj ocenić stan gotowości do zaprzestania palenia.
4. Pomóż palącemu:
  - oceń stopień uzależnienia od nikotyny,
  - osobom uzależnionym przepisuj leczenie.
5. Przeprowadź wizyty kontrolne.

W razie niepowodzenia powyższego działania niezbędne jest skierowanie pacjenta do specjalistycznej poradni antynikotynowej i wdrożenie odpowiedniej terapii farmakologicznej.

### **Aktywność fizyczna**

Chorzy na POChP już na bardzo wczesnym etapie choroby ograniczają aktywność fizyczną. Tymczasem regularna aktywność fizyczna jest niezbędna dla zdrowia fizycznego i psychicznego człowieka tak w prewencji pierwotnej POChP, jak i wtórnej. Od lat 60. ub. wieku uzyskano wiele dowodów naukowych na to, że niedostateczna aktywność fizyczna, palenie tytoniu, nieprawidłowa dieta i alkohol determinują zachorowania i zgony z powodu chorób niezakaźnych, w tym POChP. Główne dokumenty zdrowotne WHO podkreślają, że regularna aktywność fizyczna nie tylko zmniejsza zachorowania na choroby niezakaźne, takie jak otyłość, cukrzyca, choroby układu krążenia, płuc i nowotwory, ale także wzmacnia zdrowie psychiczne, redukuje stres i poprawia relacje społeczne. Jej brak skraca przewidywaną długość życia. Co ważne, właściwy poziom aktywności fizycznej może istotnie poprawić efekty leczenia i rehabilitacji chorób niezakaźnych.

Jak wspomniano wyżej, chorzy na POChP zwykle mocno ograniczają swoją aktywność fizyczną, aby uniknąć nasilenia duszności, zmęczenia i kaszlu. Wtórnie dołączają się inne czynniki redukujące zdolność do wysiłku. Należą do nich osłabienie mięśni szkieletowych, przepony, niedożywienie, współwystępowanie niedokrwistości, niewydolności prawokomorowej serca oraz zaostrzenia POChP. Ograniczenie wydolności wysiłkowej na zasadzie błędnego koła wpływa na większe tempo

utrąty funkcji płuc mierzone ubytkiem wskaźnika FEV<sub>1</sub> oraz zwiększa ryzyko współwystępowania CVD. Nieodzownym elementem terapeutycznym POChP oraz prewencji CVD stała się jednocześnie rehabilitacja kardiologiczna i pneumonologiczna. Specjalnie dostosowane programy łączące trening aerobowy oraz oporowy zwiększają tolerancję wysiłku u chorych, powodując poprawę jakości życia, zmniejszenie nasilenia duszności oraz częstości zaostrzeń. W ostatniej dekadzie dokonał się duży postęp w optymalnym kompleksowym postępowaniu u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i chorobami płuc. Eksperci wskazują, że wobec podobieństw, ale też pewnych odmienności rehabilitacji w CVD i w chorobach płuc wskazana jest indywidualizacja planu rehabilitacji u chorych z jednoczesną chorobą serca i płuc<sup>11,16–18</sup>.

### ***Masa ciała***

Rozpowszechnienie otyłości definiowanej jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> jest większe wśród chorych na POChP niż w populacji ogólnej. Analizy wykazują, że otyłość częściej dotyczy osób z łagodną oraz umiarkowaną postacią choroby. W cięższych stopniach zaawansowania POChP występuje postępujące niedożywienie oraz kacheksja. U chorych na POChP wpływ otyłości na stan zdrowia oraz rokowanie co do długości życia oraz progresji choroby jest złożonym problemem. Chociaż otyłość u pacjentów z mniej zaawansowaną postacią choroby może być czynnikiem zwiększonego ryzyka występowania CVD, to jednak w bardziej zaawansowanych postaciach POChP wydaje się ona być mniej niekorzystna niż postępująca utrata masy ciała. Pacjenci z ciężkimi postaciami POChP i prawidłową lub wyższą niż prawidłowa masą ciała charakteryzują się wolniejszym postępem choroby i lepszym rokowaniem niż osoby z kacheksją. Zjawisko to nazwano „paradoksem otyłości”<sup>2,3,18</sup>.

### ***Alkohol***

Rozważając profilaktykę pierwotną chorób serca i naczyń w każdej grupie chorych, również wśród osób z chorobami płuc, należy podkreślić niekorzystny wpływ alkoholu na zwiększenie ryzyka zachorowania na CVD. Jeszcze niedawno badacze podnosili korzystny wpływ niewielkich ilości alkoholu na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wykazano to również w odległej 20-letniej obserwacji chorych na POChP. Jednak na podstawie obecnie dostępnych publikacji i analiz zdecydowanie przeważa pogląd, że każda ilość alkoholu jest niebezpieczna. Spożywanie nawet niewielkich ilości alkoholu wiąże się z zwiększonymi wartościami ciśnienia tętniczego oraz BMI i istotnie podnosi globalne ryzyko sercowo-naczyniowe, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Chorym na POChP, którzy są szczególnie podatni na występowanie chorób układu krążenia, należy wyraźnie zaakcentować ten fakt podczas rozmowy i zachęcać do ograniczania spożywania alkoholu<sup>18,19</sup>.

### ***Nadciśnienie tętnicze***

Nadciśnienie tętnicze jest najczęściej występującym czynnikiem ryzyka CVD u chorych na POChP. Częstość występowania HTN w populacji ogólnej wynosi 30–35%, zaś u chorych na POChP jest wyższa: odpowiednio 40% u pacjentów w I stadium, 44% – w II stadium oraz 51% – w III i IV stadium zaawansowania wg klasyfikacji GOLD. Dlatego w praktyce klinicznej u chorych na POChP szczególnie istotne jest regularne wykonywanie pomiarów ciśnienia tętniczego krwi. Ważne jest wczesne wykrycie choroby oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia, w tym nefarmakologicznego. Chorzy na POChP powinni kontrolować i wykonywać pomiary ciśnienia tętniczego również w domu. Leczenie chorób współistniejących, w tym HTN, u chorych na POChP nie odbiega od ogólnie przyjętych standardów medycznych. Powinno obejmować modyfikację stylu życia, w tym głównie zerwanie z nałogiem palenia papierosów, wdrożenie aktywności fizycznej oraz odpowiednią farmakoterapię dostosowaną indywidualnie do chorego. Należy

zwrócić uwagę, że  $\beta$ -blokery zgodnie z obecnymi zaleceniami nie są przeciwwskazane w tej grupie chorych<sup>10,14,18</sup>.

### **Zaburzenia lipidowe**

Szacuje się, że co najmniej u co drugiego chorego na POChP występują zaburzenia lipidowe. Z tego względu ważnym elementem w prewencji pierwotnej CVD jest diagnostyka zaburzeń lipidowych, a w razie ich wykrycia stosowanie statyn. Leki te stanowią podstawową grupę dla redukcji stężenia LDL-cholesterolu. U chorych na POChP statyny odgrywają podwójną rolę: obniżają liczbę incydentów sercowo-naczyniowych, a ich mechanizm plejotropowy wykazuje także działanie immunomodulujące i przeciwzapalne. Niektórzy badacze sugerują pozytywny efekt statyn na zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP oraz redukcję śmiertelności w tej grupie chorych. Jednak występowanie jedynie zaburzeń funkcji układu oddechowego u chorych na POChP z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym i niskimi stężeniami LDL cholesterolu nie stanowi wskazania do stosowania statyn. Warto zaznaczyć, że nowe algorytmy terapii zarówno HTN, jak i zaburzeń lipidowych podkreślają znaczenie współwystępowania ewentualnej przewlekłej choroby nerek, która również jest uznanym niekorzystnym czynnikiem ryzyka wystąpienia CVD. Dlatego ocena funkcji nerek powinna być wykonywana rutynowo u każdego chorego i determinować bardziej intensywne leczenie czynników ryzyka CVD u chorych na POChP<sup>2,3,18</sup>.

### **Cukrzyca**

Bardzo ważną pod względem rokowania oraz ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych chorobą współwystępującą u chorych na POChP jest cukrzyca typu drugiego. Choć w piśmiennictwie istnieją duże rozbieżności co do częstości występowania cukrzycy w tej grupie chorych (2–37%), to w niektórych badaniach występuje ona nawet dwukrotnie częściej w porównaniu do osób z prawidłową czynnością płuc. Cukrzyca najczęściej dotyczy pacjentów z umiarkowaną oraz ciężką postacią choroby. Wobec tego ważne jest, aby pamiętać o okresowej kontroli glikemii w krwi żyłnej w grupie chorych na POChP. Wszystkim chorym należy zalecić stosowanie diety z ograniczeniem spożywania cukrów prostych, stosowanie produktów o niskim indeksie glikemicznym, regularne spożywanie posiłków. W przypadku rozpoznania cukrzycy należy wdrożyć odpowiednie leczenie farmakologiczne oraz zalecić regularną kontrolę diabetologiczną zgodnie z aktualnymi europejskimi i polskimi rekomendacjami. Warto podkreślić, że wiele grup leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu drugiego ma dodatkowo działanie kardioprotekcyjne i ich zastosowanie, jeśli tylko jest możliwe, może dać korzystny efekt w tej grupie chorych. Pamiętać jednak należy, że u pacjentów w cięższych postaciach choroby, przy współistniejącej niewydolności oddechowej, stosowanie metforminy może być przeciwwskazane z uwagi na zwiększone ryzyko występowania zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej. Z tego względu ważna jest stała kontrola diabetologiczna i odpowiednio wczesna modyfikacja leczenia<sup>20</sup>.

### **Czynniki psychospołeczne**

Współczesne wytyczne dotyczące prewencji CVD podkreślają znaczenie psychospołecznych czynników ryzyka takich jak niski status społeczny, zaburzenia lękowe, depresyjne czy brak wsparcia społecznego, których rozpowszechnienie wśród chorych na POChP jest istotnie większe niż wśród osób zdrowych. U pacjentów z psychospołecznymi czynnikami ryzyka zaleca się kompleksowe interwencje obejmujące edukację zdrowotną, interwencje społeczne, psychologiczne oraz w razie potrzeby konsultacje psychiatryczne. Należy tu pamiętać o nieocenionej wartości, jaką jest empatyczna relacja pacjent–lekarz, będącej źródłem wsparcia emocjonalnego oraz mogącej istotnie poprawić przebieg całego procesu terapeutycznego.

## Podsumowanie

Chorzy na POChP stanowią grupę podwyższonego ryzyka występowania innych chorób, w szczególności CVD. Dlatego nieodzownym elementem praktyki klinicznej powinna być kompleksowa ocena tych chorych pod względem stylu życia i występowania czynników ryzyka CVD, aktywna edukacja w celu ich prewencji pierwotnej, wczesne wykrywanie chorób współwystępujących. W razie współwystępowania CVD ważna jest nowoczesna prewencja wtórna obejmująca edukację, terapię i rehabilitację celem poprawy przebiegu POChP i choroby współistniejącej oraz efektywnemu zapobieganiu ich powikłaniom.

## PIŚMIENNICTWO

1. Organization WHO. The top 10 causes of death, 2000–2016. 2016;1–9. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en>.
2. Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014;82:227–263.
3. 2021 Report. Glob Initiati Chronic Obstr Lung Dis.
4. Raheerison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009;18:213–221.
5. Patel ARC, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: State of the art. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5:647–662.
6. Rabe Jadwiga A, Wouters, Emiel FM. COPD and Comorbidity [Internet]. *European Respiratory Society*. 2013;240 p. Available from: <https://books.ersjournals.com/content/9781849840330/9781849840330>.
7. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, et al. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J*. 2007;30:993–1013.
8. Barr RG, Celli BR, Mannino DM, et al. Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with COPD. *Am J Med*. 2009;122:348–355.
9. Franssen FME, Rochester CL. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: Do they matter? *Eur Respir Rev*. 2014;23:131–141.
10. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM. COPD and Comorbidity. ERS publications, 2013.
11. Nici L, ZuWallack R. An official American thoracic society workshop report: The integrated care of the COPD patient. *Proc Am Thorac Soc*. 2012;9:9–18.
12. Källén A. Respiratory Medicine. Textbook of Clinical Trials: Second Edition. 2007.
13. Polak M, Doryńska A, Szafraniec K, Pajak A. Cardiovascular risk assessment, cardiovascular disease risk factors, and lung function parameters. *Kardiol Pol*. 2018;76:1055–1063.
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104.
15. Zdrojewski T, Jankowski P, Bandosz P, et al. [A new version of cardiovascular risk assessment system and risk charts calibrated for Polish population]. *Kardiol Pol*. 2015;73:958–961.
16. Man WD-C, Chowdhury F, Taylor RS, et al. Building consensus for provision of breathlessness rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Chron Respir Dis*. 2016;13:229–239.
17. Triest FJJ, Singh SJ, Vanfleteren LEGW. Cardiovascular risk, chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary rehabilitation: Can we learn from cardiac rehabilitation? *Chron Respir Dis*. 2016;13:286–294.
18. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.
19. Tabak C, Smit HA, Räsänen L, et al. Alcohol consumption in relation to 20-year COPD mortality and pulmonary function in middle-aged men from three European countries. *Epidemiology*. 2001;12:239–245.
20. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. *Clin Diabetologia Praktyczna*. 2018;8:1.
21. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–3337.



# Postępowanie z pacjentem uzależnionym od nikotyny

Irena Przepiórka, Magdalena Cedzyńska, Łukasz Balwicki

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Ryzyko związane z paleniem oraz używaniem wyrobów tytoniowych dla serca i płuc jest ogromne, a korzyści z rzucenia niepodważalne, dlatego nie można ich pomijać w praktyce klinicznej
- Leczenie uzależnienia od nikotyny stanowi jedną z priorytetowych interwencji w populacji palących pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) oraz układu oddechowego i powinno być włączone do rutynowej opieki zarówno na etapie podstawowym, jak i specjalistycznym
- Konieczne jest unikanie narażenia na dym tytoniowy
- Lekarze i personel medyczny powinni być przygotowani do prowadzenia leczenia uzależnienia do nikotyny lub kierować uzależnionych pacjentów do specjalistów
- Połączenie intensywnego doradztwa, wsparcia psychologicznego i farmakoterapii jest najskuteczniejszą strategią leczenia uzależnienia od nikotyny chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), z innymi schorzeniami układu oddechowego i chorobą niedokrwienną serca (IHD, *ischemic heart disease*)
- Pomiar poziomu tlenu węgla w wydychanym powietrzu może być stosowany do oceny statusu palenia i monitorowania zaprzestania palenia
- Nikotynowa terapia zastępcza (NRT, *nicotine replacement therapy*), bupropion i wareniklina są rekomendowane w leczeniu populacji chorych na CVD i schorzenia układu oddechowego. Ponadto:
  - U chorych na POChP, którzy są głęboko uzależnieni od nikotyny, wskazane jest zastosowanie maksymalnych dawek NRT (terapia łączona: długo i krótko działająca) oraz wydłużenie czasu terapii
  - W przypadku chorych na POChP o niskiej motywacji do rzucenia palenia NRT może być stosowana do wspomagania stopniowej redukcji palenia

- Wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby związanej z IHD interwencję w zakresie rzucania palenia, w tym farmakoterapię, należy rozpocząć w trakcie hospitalizacji
- Model minimalnej interwencji lub jej skróconej wersji powinien być stosowany wobec wszystkich pacjentów, przy każdej wizycie lekarskiej lub hospitalizacji
- Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać pacjentom stosowanie papierosów elektronicznych lub tytoniu podgrzewanego jako form rzucania palenia bądź redukcji ryzyka

## Ryzyko związane z paleniem i używaniem wyrobów tytoniowych dla serca i płuc

Używanie tytoniu jest główną przyczyną przedwczesnej śmierci i niepełnosprawności w Europie<sup>1</sup>. Każdego roku ponad 700 tys. Europejczyków umiera z powodu chorób związanych z paleniem tytoniu<sup>2</sup>. Uzależnienie od tytoniu wiąże się z długotrwałym, codziennym stosowaniem produktów na bazie tytoniu. Do tradycyjnych wyrobów tytoniowych zalicza się: papierosy, fajki, cygara, fajki wodne, tytoń do żucia, tabakę. Nowe wyroby powstają na bazie przetworzonego tytoniu (tytoń podgrzewany) lub jego ekstraktów (papierosy elektroniczne, saszetki nikotynowe).

Używanie tytoniu jest odpowiedzialne za 10% wszystkich zgonów z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) na świecie. Umieralność na chorobę niedokrwienną serca (IHD, *ischemic heart disease*) spowodowana używaniem tytoniu u osób poniżej 45. roku życia wyprzedza zgony spowodowane innymi czynnikami ryzyka<sup>3</sup>. Przegląd literatury wykonany przez Shane i wsp. wskazał, że związek między częstością używania tytoniu i występowaniem IHD jest nieliniarny i osoby palące niewiele lub okazjonalnie mają podobne ryzyko sercowo-naczyniowe jak codzienni palacze<sup>4</sup>. Używanie tytoniu 11-krotnie zwiększa ryzyko raka płuc a bierne palenie o 41%. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) występuje cztery razy częściej u palaczy, zdarza się również u niepalących, ale narażonych na bierne palenie. Warto podkreślić, że astma u dorosłych występuje o 61% częściej u palaczy<sup>5</sup>.

Mimo nielicznych głosów, często inspirowanych przekazami marketingowymi firm tytoniowych, używanie tytoniu podgrzewanego nie jest pozbawione ryzyka. Badania nad emisjami z tych wyrobów wykazały wysokie stężenia pyłów, substancji smołowatych, substancji kancerogennych, takich jak: acetaldehyd, akrylamid, formaldehyd, metabolity akroleiny<sup>6</sup>. Papierosy elektroniczne również nie są pozbawione negatywnego wpływu na zdrowie. Ich używanie może wpływać na częstość rytmu serca, przyspieszenie prędkości fali tętna, zaburzać funkcję śródbłonna oraz zwiększać sztywność naczyń tętniczych<sup>7</sup>. Autorzy przeglądu systematycznego opublikowanego w 2020 roku w *European Journal of Preventive Cardiology* konkludują, że e-papierosy nie powinny być uznane jako bezpieczne dla chorych na IHD<sup>8</sup>. Podobnie sceptycznie o e-papierosach wypowiedziała się *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine* (NASEM) w swoim przeglądzie wskazując na toksyczność e-papierosów dla płuc<sup>9</sup>.

Ponieważ uzależnienie od tytoniu jest chorobą (kod F17.0 w ICD-10), musi być diagnozowane i leczone tak jak inne choroby przewlekłe. Lekarz ma obowiązek reagować i rozpocząć proces rzucania palenia tytoniu. Szybkie wdrożenie leczenia uzależnienia od tytoniu jest dobrą praktyką lekarską, ponieważ konsumpcja tytoniu wynika głównie z uzależnienia od tytoniu; tylko w bardzo wyjątkowych przypadkach palenie tytoniu jest spowodowane wyborem stylu życia przez palącego. Brak pomocy i organizacji leczenia pacjentów uzależnionych od tytoniu jest złą praktyką<sup>10</sup>.

Dowody dotyczące ryzyka zdrowotnego związanego z używaniem tradycyjnych wyrobów tytoniowych, tytoniu podgrzewanego oraz elektronicznych papierosów kierują szczególną uwagę

na sytuację pacjentów z CVD oraz układu oddechowego. Palenie tytoniu i używanie innych produktów dostarczających nikotynę jest podstawowym czynnikiem w etiologii chorób obu tych układów, ich zaostrzeń oraz progresji<sup>11-13</sup>. Elementem leczenia wymienionych problemów zdrowotnych w populacji pacjentów uzależnionych od nikotyny powinno być wspieranie w zaprzestaniu palenia lub korzystania z produktów dostarczających nikotynę.

## **Korzyści z zaprzestania palenia/używania wyrobów tytoniowych**

Klinicyści leczący palaczy ze schorzeniami układu krążenia i układu oddechowego mogą mieć szczególnie silny wpływ na decyzję o zaprzestaniu palenia bądź używania produktów na bazie tytoniu. Znaczna część uzależnionych od nikotyny chorych nie ma świadomości, że kontynuacja stosowania wyrobów tytoniowych, nawet przy ograniczeniu ich konsumpcji, może zaostrzać stany chorobowe, a odstawienie, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby, zawsze przynosi korzyści zdrowotne.

### ***Korzyści z zaprzestania palenia w odniesieniu do pacjentów z IHD:***<sup>11</sup>

- zmniejszenie ryzyka zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz obciążenia chorobami wynikającymi z CVD;
- stabilizacja ciśnienia krwi i częstości rytmu serca następuje już w 24 godziny po odstawieniu tytoniu;
- zmniejszenie poziomu markerów stanu zapalnego i nadkrzepliwości;
- szybka poprawa poziomu cholesterolu i spowolnienie rozwoju subklinicznej miażdżycy;
- względne ryzyko choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*) wśród byłych palaczy w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi spada szybko po zaprzestaniu palenia, a następnie spada wolniej;
- zmniejszenie ryzyka zachorowalności i śmiertelności w wyniku udaru;
- zmniejszenie ryzyka wystąpienia tętniaka aorty brzusznej u byłych palaczy w porównaniu z osobami kontynuującymi palenie (ryzyko zmniejsza się wraz z upływem czasu od zaprzestania palenia);
- zmniejszenie śmiertelności ogólnej chorych na IHD;
- zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn sercowych i liczby nagłych zgonów pacjentów z IHD;
- zmniejszone ryzyko nowych incydentów sercowych a także nawrotów wśród pacjentów ze zdiagnozowaną CAD.

### ***Korzyści z zaprzestania palenia w odniesieniu do pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego***

#### ***Chorzy na POChP:***

- zaprzestanie palenia to jedyna interwencja zmniejszająca utratę czynności płuc i ryzyko rozwoju POChP u palaczy papierosów<sup>14</sup>;
- korzyści z rzucenia palenia dla progresji POChP są mierzalne w ciągu pierwszego roku abstinencji i są szczególnie znaczące u kobiet palących, którym udaje się rzucić palenie<sup>12</sup>;
- po kilku latach od zaprzestania palenia tempo pogorszenia czynności płuc staje się podobne do tego jak u osób, które nigdy nie paliły<sup>15</sup>;
- zaprzestanie palenia spowalnia postęp POChP, zmniejsza częstość zaostrzeń, zwiększa skuteczność leczenia (zwiększa odpowiedź na leki rozszerzające oskrzela i wziewne kortykosteroidy) i poprawia ogólną jakość życia<sup>13</sup>;

- objawy oddechowe ustępują po 3–9 miesiącach od momentu rzucenia palenia (czynność płuc może wzrosnąć o 10%)<sup>16</sup>;
- mniejsza liczba hospitalizacji związanych z POChP, a także rzadsze infekcje oskrzeli<sup>16</sup>.

### ***Chorzy na astmę***

U chorych na astmę, którzy rzucili palenie, stwierdzono mniejszą obturację dróg oddechowych, co wskazuje, że zaprzestanie palenia ma kluczowe znaczenie w leczeniu astmy<sup>14</sup>. Zaprzestanie palenia wiąże się też z poprawą jakości życia pacjentów z astmą i zmniejszeniem objawów choroby oraz konieczności doraźnego stosowania leków<sup>15</sup>.

### ***Chorzy na raka płuca***

Zaprzestanie palenia wiąże się z poprawą wyników nawet wśród pacjentów z rozpoznaniem raka płuca: przedłuża przeżycie oraz zmniejsza częstość nawrotów raka. Na podstawie przeglądu literatury Parsons A. i wsp. wykazali, że u pacjentów, u których zdiagnozowano we wczesnym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca, zaprzestanie palenia przyczyniło się do zmniejszenia całkowitej śmiertelności o 66%, a ryzyko nawrotu lub wtórnego raka płuca o 46% w porównaniu z palaczami. Podobnie u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca zaprzestanie palenia zmniejszyło całkowitą śmiertelność o 46%, a ryzyko nawrotu lub pierwotnego raka płuca o 77%<sup>16</sup>.

Wobec braku wystarczających badań oceniających długofalowe skutki używania e-papierosów oraz tytoniu podgrzewanego, w odniesieniu do pacjentów z chorobami układu oddechowego oraz układu krążenia, zdecydowanie nie można uznać, że są one bezpieczne lub mniej szkodliwe. Wobec powyższego zalecane jest podejmowanie interwencji o ustalonym bezpieczeństwie i skuteczności, zmierzających do zaprzestania stosowania tych produktów.

Podsumowując, leczenie uzależnienia od produktów z nikotyną jest skuteczne zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej podejmowanej celem zmniejszenia całkowitej zachorowalności i śmiertelności związanej z POChP, IHD i rakiem płuca.

## **Minimalna interwencja antynikotynowa**

Dane z badania GIS z 2019 roku „Postawy Polaków wobec palenia tytoniu” wskazują, że chociaż 56% uczestników badania była w przeciągu ostatniego roku u lekarza lub w placówce opieki zdrowotnej, to zaledwie 16% otrzymało zalecenie rzucenia palenia, a 65% nie było pytanych o to, czy pali tytoń<sup>17</sup>. Tymczasem wobec niezbitych dowodów na zagrożenia zdrowotne związane z używaniem produktów na bazie tytoniu oraz potwierdzonych danych dotyczących korzyści zdrowotnych wynikających z zaprzestania ich stosowania, diagnostyka i leczenie zespołu uzależnienia od nikotyny powinny stanowić standard zarówno na etapie podstawowej opieki zdrowotnej, jak i w leczeniu specjalistycznym. Zaleca się, aby w prowadzenie leczenia choroby przewlekłej, jaką jest uzależnienie od nikotyny, zaangażowani byli nie tylko lekarze, ale również wszyscy pracownicy medyczni. Rutyną powinno być identyfikowanie osób używających produktów na bazie tytoniu, odnotowywanie tego statusu w dokumentacji medycznej oraz zalecenie zaprzestania ich stosowania, a najlepiej zaoferowanie leczenia lub omówienie dostępnych opcji terapeutycznych. Działania te powinny być podejmowane przy każdej wizycie u lekarza oraz podczas hospitalizacji. Badania jednoznacznie wskazują, że udzielenie przez członka zespołu medycznego krótkiej (trzy do pięciu minut), przejrzystej porady dotyczącej zaprzestania palenia (niezależnie od jego stopnia motywacji do rzucenia palenia) zwiększa zarówno motywację pacjenta do odstawienia tytoniu, jak i szansę na uzyskanie oraz utrzymanie abstynencji<sup>18,19</sup>. Jest to szczególnie istotne w przypadku leczenia chorób układu oddechowego oraz CVD, ponieważ właśnie zaprzestanie używania produktów na

bazie tytoniu jest podstawową interwencją wpływającą na dalszy przebieg choroby, leczenia oraz rokowania. Równocześnie warto zwrócić uwagę na pewną specyfikę pacjentów z tymi problemami zdrowotnymi.

### **Pacjenci z chorobami układu oddechowego**

Palący chorzy na POChP mają większe trudności w zaprzestaniu palenia i wymagają bardziej intensywnej i zróżnicowanego wsparcia niż ogół palącej populacji. Powodem jest między innymi częste współistnienie zaburzeń depresyjnych oraz lękowych, obniżających motywację i sprzyjających kontynuacji palenia. W literaturze wskazywany jest także silniejszy niż w populacji ogólnej stopień uzależnienia (chorzy wypalają więcej papierosów oraz głębiej zaciągają dym tytoniowy)<sup>16</sup>.

U osób leczonych operacyjnie z powodu raka płuca palenie papierosów zwiększa ryzyko powikłań infekcyjnych, przetok oskrzelowo-opłucnowych i niepowodzeń chemioterapii wynikających z lekooporności lub wahań stężeń leków<sup>20</sup>. Wskazane jest wykorzystanie okresu hospitalizacji do zainicjowania rzucenia palenia.

### **Pacjenci z chorobami układu krążenia**

Pacjenci po ostrym zespole wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) powinni bezwzględnie rzucić palenie. Potwierdzono istotny wpływ kontynuacji palenia na zwiększenie powikłań po pierwszym zawale serca, natomiast nie potwierdzono występowania tzw. *smoker's paradox* (przyjęcie występowania mniejszej śmiertelności wśród palaczy hospitalizowanych z powodu ACS w porównaniu do osób niepalących). Wykazano istotną poprawę rokowania przy rzuceniu palenia papierosów, a efekt ten jest tym większy, im wcześniej po zawale chory zaprzestał palenia<sup>21</sup>. Zaleca się, by okres hospitalizacji z powodu CVD wykorzystać jako okazję do zainicjowania rzucenia palenia. Wykazano, że kontynuacja poradnictwa po wypisie ze szpitala (np. porada telefoniczna) znacząco poprawia wskaźniki zaprzestania palenia<sup>23</sup>. Tak zwana minimalna interwencja obejmuje kilka etapów:

#### **1. Przy każdej wizycie zapytaj, czy chory pali**

Zbierz informacje dotyczące obecnego i przeszłego palenia lub używania produktów na bazie tytoniu oraz odnotuj je w dokumentacji medycznej. Zalecane jest wykonanie pomiaru zawartości tlenku węgla (CO) w wydychanym powietrzu (szczególnie w przypadku chorych na POChP może to zwiększyć motywację do zaprzestania palenia). U pacjentów, którzy rzucili palenie, oceń ryzyko nawrotu. Omów ich ogólną sytuację życiową (np. nasilenie sytuacji stresowych), codzienne funkcjonowanie fizyczne (np. występowanie problemów ze snem) oraz emocjonalne (np. radzenie sobie z trudnymi emocjami, obniżenie nastroju). Zapytaj o pojawianie się uczucia „głodu nikotynowego” oraz omów sposoby łagodzenia go. W rozmowie podkreśl korzyści, jakie przynosi abstynencja nikotynowa w odniesieniu do ich sytuacji zdrowotnej, pogratuluj odstawienia produktów na bazie nikotyny oraz omów motywację pacjenta do utrzymania wprowadzonej zmiany. Niepalącym pacjentom doradz, by unikali ekspozycji na dym tytoniowy (bierne palenie).

#### **2. Poradz palącym pacjentom, by przestali palić**

Dostarcz konkretnej, nieoceniającej informacji dotyczącej zindywidualizowanej oceny krótko- i długoterminowego ryzyka związanego z dalszym paleniem, podkreśl osobiste korzyści, jakie pacjent może odnieść z zaprzestania palenia w jego konkretnej sytuacji zdrowotnej.

#### **3. Poznaj postawę pacjenta wobec palenia i zaprzestania palenia**

Oceń charakter i siłę uzależnienia od tytoniu oraz stopień gotowości do zaprzestania palenia (do wykorzystania test uzależnienia oraz test przygotowania i motywacji dostępne na stronie

<http://jakrzucicpalenie.pl/> prowadzonej Przez Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy). Określ indywidualne bariery i potencjalne przeszkody w zaprzestaniu palenia (np. lęk, depresja) oraz podkreśl dostępne zasoby (np. wcześniejsze doświadczenia w rzucaniu palenia, wsparcie otoczenia).

Pacjentom, którzy deklarują brak motywacji do zaprzestania palenia, ponownie doradź zaprzestanie palenia oraz przekaż lub poleć rzetelne materiały edukacyjne (np. <http://jakrzucicpalenie.pl/>), zapewnij o gotowości pomocy w zaprzestaniu palenia oraz podaj kontakt do Telefonicznej Poradni Pomocy Palącym (TPPP) lub innych specjalistów. Zalecane jest wykonanie dodatkowego pomiaru poziomu CO w celu zwiększenia motywacji do zaprzestania palenia. Z pacjentem warto omówić możliwość ograniczenia używania produktów na bazie tytoniu (np. przy wykorzystaniu Nikotynowej Terapii Zastępczej)<sup>23</sup>. Przy każdej kolejnej wizycie ponawiaj swoje działania.

#### 4. Pomóż pacjentowi w opracowaniu spersonalizowanego planu rzucania palenia.

Zachęć pacjenta do poszukania wsparcia (ze strony rodziny, przyjaciół, kolegów z pracy) i podaj kontakt do TPPP lub innych specjalistów. Ustal datę rzucenia palenia (najlepiej w ciągu dwóch najbliższych tygodni). Zidentyfikuj wyzwalacze chęci zapalenia i pomóż pacjentowi zaplanować strategię zastępującą dotychczasową rutynę (moderuj rozmowę w taki sposób, aby pacjent sam dokonał wyboru strategii, jest to bardziej skuteczne niż występowanie z pozycji eksperta). Przedyskutuj z pacjentem potencjalne problemy, szczególnie te, które może mieć w okresie pierwszych kilku tygodni po zaprzestaniu palenia (np. objawy głodu nikotynowego). Wspólnie z chorym dokonaj wyboru farmakoterapii (biorąc pod uwagę jego preferencje, poprzednie doświadczenia, możliwości finansowe, szanse na przestrzeganie dawkowania itp.) i przy każdej kolejnej wizycie weryfikuj efekty leczenia.

#### 5. Planuj następne wizyty z pacjentem.

Zapewnij częste wsparcie przez co najmniej 2–6 miesięcy. Ustal z pacjentem terminy kolejnych wizyt lub skieruj do TPPP/innych specjalistów. Weryfikuj postępy leczenia i kontynuuj farmakoterapię przez 12–24 tygodni lub dłużej zgodnie z wymaganiami<sup>23</sup>. W miarę możliwości wskazuj pacjentowi korzyści zdrowotne (np. ponownie wykonaj pomiar poziomu CO). Jeśli pacjent wróci do palenia, zachęć go do jak najszybszego podjęcia kolejnej próby rzucenia palenia – wyjaśnij, że nawrót jest częścią procesu zaprzestania palenia. Przeanalizuj okoliczności i powody złamania abstynencji. Wyciągnij wnioski z tej sytuacji; zastanów się wraz z pacjentem, w jaki sposób może wykorzystać te doświadczenia, zachęcaj do podjęcia kolejnej próby.

Alternatywą dla przeprowadzenia minimalnej interwencji antytytoniowej może być jej skrócona wersja o nazwie *Ask Advise Refer (AAR)*<sup>22</sup>. Elementy interwencji to:

- rutynowa oceny statusu używania produktów na bazie tytoniu wśród wszystkich pacjentów i odnotowanie informacji w dokumentacji medycznej;
- krótkie, nieoceniające poradnictwo, dotyczące rzucenia palenia (koncentracja na indywidualnych korzyściach, jakie przyniesie abstynencja oraz wskazanie ryzyka związanego z kontynuowaniem palenia);
- skierowanie osób uzależnionych od nikotyny do TPPP lub innych specjalistów. Dobrą praktyką, zwiększającą częstość podejmowania prób odstawienia produktów z nikotyną, jest inicjowanie kontaktu z TPPP przez osobę udzielającą poradnictwa oraz wspólne z pacjentem ustalenie terminu indywidualnej sesji z terapeutami poradni. Numer telefonu TPPP umieszczony jest na każdym opakowaniu wyrobów tytoniowych.

Wskazane jest, by wszyscy lekarze oraz inni członkowie personelu medycznego ukończyli certyfikowane szkolenia w zakresie prowadzenia leczenia uzależnienia od nikotyny oraz przeprowadzania minimalnych interwencji antynikotynowych prowadzone przez specjalistów Narodowego Instytutu Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego. Zapisy <https://szkoleniazut.coi.pl>.

## Interwencja z użyciem wsparcia behawioralnego i farmakoterapii

Nikotyna jest substancją psychoaktywną, która działa bezpośrednio na układ nerwowy użytkownika. Substancja ta wpływa na biochemię mózgu poprzez regulację poziomu neuroprzekaźników i tym samym działa na odczuwane stany emocjonalne oraz fizyczne. W toku używania pojawiają się zmiany fizjologiczne, behawioralne oraz w psychologicznym funkcjonowaniu użytkownika (myśleniu, postrzeganiu i pamięci)<sup>23</sup>. Udowodniono, że w leczeniu uzależnienia od nikotyny wyższą skuteczność ma zastosowanie zróżnicowanej interwencji łączącej leczenie farmakologiczne oraz dostarczenie wsparcia psychologicznego (poznawczo-behawioralnego) niż stosowanie jednej formy pomocy<sup>24</sup>. Zespół abstynencji, który występuje już w ciągu kilku godzin po odstawieniu nikotyny, charakteryzuje się pojawieniem i/lub natężeniem rozmaitych objawów psychicznych, lepiej jest tolerowany przez pacjenta, jeżeli otrzymuje pomoc i wsparcie. Terapia poznawczo-behawioralna, która jest uznaną formą pomocy osobom uzależnionym od tytoniu, prowadzi do wypracowania nowych, zdrowszych schematów myślenia i zachowań związanych z niepaleniem. Istnieją potwierdzone dowody, że zapewnienie wsparcia behawioralnego (osobiście lub przez telefon) osobom stosującym farmakoterapię zwiększa wskaźniki rzucenia palenia. Zwiększenie intensywności wsparcia prawdopodobnie zwiększa szanse powodzenia o około 10% do 20%<sup>25</sup>. Polecane jest również wykorzystanie technik dialogu motywującego, opartego o współpracę, szacunek i akceptację stylu prowadzenia poradnictwa, którego celem jest wzmocnienie własnej motywacji pacjenta do wprowadzenia zmiany<sup>26</sup>. Ponadto w leczeniu uzależnienia od nikotyny i utrzymaniu przez pacjenta abstynencji niezwykle istotna jest motywacja, którą należy wzmocniać; zmienia się ona bowiem w trakcie procesu rzucania palenia. Ważne jest również zrozumienie chronicznej natury uzależnienia od nikotyny (to przewlekła choroba, często wymagająca wielokrotnych prób rzucenia palenia), co implikuje konieczność długotrwałej obserwacji pacjenta i często powtarzania interwencji<sup>16</sup>.

W leczeniu farmakologicznym rekomendowane jest stosowanie wyłącznie produktów leczniczych, których skuteczność (zdefiniowaną jako znamienne zwiększenie odsetka abstynencji w co najmniej 6-miesięcznej obserwacji, w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia albo z innym leczeniem) wykazano w prawidłowo przeprowadzonych badaniach z randomizacją. W aktualnych wytycznych dotyczących leczenia uzależnienia od tytoniu zaleca się stosowanie jako leków pierwszego wyboru nikotynowej terapii zastępczej, bupropionu lub warenikliny. Innym lekiem dostępnym i powszechnie stosowanym w Polsce jest cytyzyna, choć dane na jej temat są wciąż ograniczone i wymagają większej liczby badań.

### **Nikotynowa terapia zastępcza**

Nikotynowa terapia zastępcza (NRT, *nicotine replacement therapy*) polega na podawaniu „czystej” nikotyny w celu łagodzenia objawów głodu nikotynowego po zaprzestaniu palenia. Produkty są dostępne w formie przezskórnej (plastry), formie doustnej (guma, pastylka, tabletki, inhalator), a w niektórych krajach w postaci aerozolu do nosa. Wskazaniem do zastosowania jest fizyczne uzależnienie od nikotyny (w teście Fagenstroma wynik powyżej 3 punktów lub występowanie wskaźników uzależnienia: zapalenie pierwszego papierosa w przeciągu 30 minut po obudzeniu lub/i palenie w nocy, wypalanie powyżej 20 papierosów w ciągu dnia).

Biorąc pod uwagę farmakokinetykę nikotyny, preparaty stosowane w NRT dzielimy na krótko (forma doustna) i długo działające (forma przezskórna). Preparaty o krótkim czasie działania najczęściej stosowane są jako uzupełnienie innej formy terapii. Plastry z nikotyną działają długo i mogą stanowić główne narzędzie lecznicze, powodują powolne narastanie i wielogodzinne utrzymywanie się jej stabilnych stężeń, które mogą być jednak niewystarczające przy nasileniu objawów abstynencyjnych. Warto wówczas dodatkowo podawać lek w postaciach krótko działających: gumy, lingwetki, pastylki do ssania, spray do ust.

Dozwolono stosowanie wszystkich postaci NRT u chorych na CVD ze względu na wagę zaprzestania palenia w tym przypadku. Należy jednak uwzględnić, że produkty nikotynowe są przeciwwskazane do NRT w okresie ostrej fazy CVD (pierwsze 48 godzin po zdarzeniu)<sup>27,16</sup>.

W przypadku stosowania NRT u chorych na POChP silnie uzależnionych rekomendowane jest połączenie długo i krótko działających form oraz wydłużenie czasu terapii do sześciu lub dwunastu miesięcy<sup>16</sup>. W leczeniu chorych na POChP ze słabą motywacją do zaprzestania palenia można stosować NRT jako wsparcie stopniowego ograniczania palenia<sup>16</sup>. Należy zachować ostrożność w stosowaniu NRT w sprayu u pacjentów z astmą<sup>16</sup>.

### **Bupropion**

Bupropion jest wybiórczym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy, w minimalnym stopniu wpływa też na wychwyt zwrotny serotoniny. Bupropion jest lekiem przeciwdepresyjnym, dostępnym w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu (bupropion SR; *Zyban*). Podawanie bupropionu rozpoczyna się na jeden do dwóch tygodni przed wyznaczonym przez pacjenta terminem zaprzestaniem palenia. Zaprzestanie palenia powinno nastąpić w drugim tygodniu przyjmowania leku. Początkowo stosuje się 150 mg jeden raz dziennie (rano) przez trzy dni, co umożliwia uchwycenie ewentualnych działań niepożądanych i ocenę tolerancji leku. Następnie dawkę bupropionu zwiększa się do 150 mg dwa razy dziennie i stosuje się przez co najmniej siedem tygodni. Należy zachować odstęp co najmniej ośmiu godzin pomiędzy dawkami, ale druga dawka powinna być podawana po południu, nie wieczorem, aby nie zwiększać ryzyka zaburzeń snu. Zakończenie leczenia bupropionem nie wymaga stopniowego odstawiania.

Bupropion można stosować łącznie z NRT zarówno u pacjentów z CVD, jak i POChP<sup>16</sup>. W takim przypadku należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

Bupropion jest skuteczną pomocą we wspomaganie rzucania palenia wśród chorych na POChP i może być bezpiecznie stosowany<sup>28</sup>.

### **Wareniklina**

Wareniklina (*Champix*) jest wybiórczym częściowym agonistą neuronalnych nikotynowych receptorów cholinergicznym  $\alpha_4\beta_2$ . Wareniklina pobudza te receptory w stopniu mniejszym niż nikotyna, ale wystarczającym do utrzymywania umiarkowanych stężeń dopaminy i osłabienia głodu nikotynowego i objawów abstynencyjnych (działanie agonistyczne). Jednocześnie blokuje ona wiązanie nikotyny z tymi receptorami (działanie antagonistyczne), zmniejszając tym samym satysfakcję z palenia. Stosowanie warenikliny powinno się rozpocząć 1–2 tygodnie przed wyznaczonym przez pacjenta terminem zaprzestania palenia. Wareniklinę stosuje się doustnie, przez pierwszy tydzień stopniowo zwiększa się dawkę, stosując 0,5 mg/d przez trzy dni, następnie 0,5 mg dwa razy dziennie przez cztery dni, następnie do zakończenia leczenia 1 mg dwa razy dziennie. W przypadku nietolerancji działań niepożądanych dawkę leku można zmniejszyć trwale lub czasowo do 0,5 mg dwa razy dziennie. Lek powinno się stosować przez 12 tygodni<sup>29</sup>. Dłuższy niż 12-tygodniowy okres leczenia warenikliną (przez 24 tygodnie) jest dobrze tolerowany oraz zwiększa szansę uzyskania długotrwałej abstynencji oraz zmniejsza ryzyko nawrotu<sup>30</sup>.



Wareniklina jest skuteczna we wspieraniu zaprzestania palenia u palaczy obciążonych POChP, niezależnie od ciężkości choroby lub liczby wypalanych papierosów. Może być również bezpiecznie stosowana u pacjentów z IHD<sup>16</sup>.

### Cytyzyna

Cytyzyna (*Tabex*, *Desmoxan*, *Recigar*) jest naturalnym alkaloidem wyodrębnionym z rośliny złotokap zwyczajny (*Cytisus laburnum*) zwanej też złotym deszczem lub fałszywym tytoniem. Cytyzyna jest kompetycyjnym, częściowym agonistą receptorów  $\alpha_4\beta_2$ . Blokuję wiązanie się nikotyny z tymi receptorami, jednocześnie je pobudzając. Zmniejsza nasilenie objawów występujących po zaprzestaniu palenia<sup>31</sup>. Leczenie należy rozpocząć 1–5 dni przed ustalonym przez pacjenta terminem zaprzestania palenia. Cytyzynę należy stosować doustnie, początkowo w dawce 1,5 mg co 2 h (6/d) przez 3 dni, następnie w 4–12 dniu co 2,5 h (5/d), w 13–16 dniu co 3 h (4/d), w 17–20 dniu co 5 h (3/d), w 20–25 dniu 1–2 tabletki na dobę.

W badaniach z podwójnie ślepą próbą z placebo potwierdzono skuteczność leku z cytyzyną, podkreślono także jego stosunkowo niską cenę, co może być zachętą do szerszego wykorzystania w terapii osób uzależnionych od nikotyny<sup>32</sup>.

Produkty z cytyzyną nie znalazły się w światowych standardach leczenia uzależnienia od nikotyny. Dotychczas brak jest wystarczających danych na temat skojarzonego stosowania cytyzyny z innymi lekami stosowanymi w leczeniu uzależnienia od tytoniu. W 2021 roku opublikowano randomizowane kontrolowane badanie, które wykazało, że cytyzyna była co najmniej tak samo skuteczna jak wareniklina we wspieraniu abstynencji od palenia, przy znacznie mniejszej liczbie działań niepożądanych<sup>33</sup>. Niewiele dotychczas zrealizowanych badań dotyczy stosowania cytyzyny w leczeniu pacjentów z CVD i schorzeniami układu oddechowego. Istnieją wstępne dane, że terapia cytyzyną nie wiąże się ze wzrostem częstości działań niepożądanych u pacjentów z CAD po przezskórnych interwencjach wieńcowych<sup>34</sup>. Z uwagi na niską cenę i dostępność leku w naszym kraju, potwierdzone badaniami duże bezpieczeństwo jego stosowania w populacji ogólnej oraz brak danych o szkodliwości w chorobach układu i dróg oddechowych warto rozważyć jej stosowanie w tej grupie chorych.

### Papierosy elektroniczne i tytoń podgrzewany

Papierosy elektroniczne i tytoń podgrzewany często są promowane przez branżę tytoniową jako produkty „bezpieczniejsze” lub jako produkty, które mogą pomóc osobom palącym w zaprzestaniu palenia. W kilku krajach popierany jest pomysł wykorzystania tych produktów jako element podejścia redukcji szkód. Nie ma jednak wystarczających dowodów, aby określić ryzyko związane z długotrwałym używaniem e-papierosów i tytoniu podgrzewanego. 7 lipca 2020 roku FDA przyznała, że zmniejszenie ekspozycji na toksyny w produktach z tytoniem podgrzewanym nie czynią ich bezpiecznymi i nie zmniejszają ryzyka zdrowotnego<sup>35</sup>.

Biorąc pod uwagę, że przewlekłe wdychanie substancji chemicznych zawartych w aerozolu e-papierosów oraz w dymie z tytoniu podgrzewanego prowadzi do wielu niekorzystnych skutków dla układu oddechowego oraz sercowo-naczyniowego oraz brak wystarczających dowodów na skuteczność tych produktów w doprowadzeniu do abstynencji nikotynowej, nie powinno się ich polecać jako wsparcia w zaprzestaniu/ograniczeniu palenia.

## PIŚMIENICTWO

1. WHO. WHO global report: Mortality attributable to tobacco. 2012;ISBN: 978 92 4 156443 4.
2. European Commission, 2017. Special Eurobarometer 458 Report Attitudes of Europeans towards Tobacco and Electronic Cigarettes. Available at: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/2f01a3d1-0af2-11e8-966a-01aa75ed71a1>.
3. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;46:11–29.
4. Schane RE, Ling PM, Glantz SA. Health effects of light and intermittent smoking: a review. *Circulation*. 2010;121:1518–22.
5. Jayes L, Haslam PL, Gratiou CG, et al. Tobacco Control Committee of the European Respiratory Society. SmokeHaz: Systematic Reviews and Meta-analyses of the Effects of Smoking on Respiratory Health. *Chest*. 2016;150:164–179.
6. St Helen G, Jacob Iii P, Nardone N, Benowitz NL. IQOS: examination of Philip Morris International’s claim of reduced exposure. *Tob Control*. 2018;27 (Suppl 1):30–36.
7. Franzen KF, Willig J, Cayo Talavera S, et al. E-cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness: A randomized, double-blinded pilot study. *Vasc Med*. 2018;23:419–425.
8. Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:1219–1228.
9. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Public health consequences of e-cigarettes. Washington, DC: The National Academies Press.
10. Europejska Sieć na rzecz Ograniczenia Palenia Tytoniu (ENSP), Wytyczne dotyczące leczenia uzależnienia od tytoniu, 2018, Bruksela.
11. U.S. Department of Health and Human Services. Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General—Executive Summary. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2020. <https://www.hhs.gov/sites/default/files/2020-cessation-sgr-executive-summary.pdf>.
12. Wu J, Sin DD. Improved patient outcome with smoking cessation: when is it too late? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:259–267.
13. Guidelines for treating tobacco dependence 2020 ENSP guidelines\_2020\_english\_forprint.pdf.
14. Jang AS, Park SW, Kim DJ, et al. Effects of smoking cessation on airflow obstruction and quality of life in asthmatic smokers. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010;2:254–259.
15. Tønnesen P, Pisinger C, Hvidberg S, et al. Effects of smoking cessation and reduction in asthmatics. *Nicotine Tob Res*. 2005;7:139–148.
16. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:b5569.
17. [https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/04/Postawy-Polak%C3%B3w-do-palenia-tytoniu\\_Raport-Kantar-Public-dla-GIS\\_2019.pdf](https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/04/Postawy-Polak%C3%B3w-do-palenia-tytoniu_Raport-Kantar-Public-dla-GIS_2019.pdf).
18. Stead L, Buitrago D, Preciado N, et al. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013:CD000165.
19. Aveyard P, Begh R, Parsons A, West R. Brief opportunistic smoking cessation interventions: a systematic review and meta-analysis to compare advice to quit and offer of assistance. *Addiction*. 2012;107:1066–1073.
20. O’Malley M, King AN, Conte M, et al. Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9:917–926.
21. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, et al. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2002;137:494–500.
22. Vidrine JI, Shete S, Cao Y, et al. Ask-Advise-Connect: a new approach to smoking treatment delivery in health care settings. *JAMA Intern Med*. 2013;173:458–464.
23. Longstaff A., (2005), Krótkie wykłady. Neurobiologia, Warszawa, PWN.
24. Tobacco Use and Dependence Guideline Panel. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Rockville (MD): US Department of Health and Human Services; 2008 May. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63952>.
25. Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J, et al. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6:CD009670.
26. Miller WR, Rollnick S. Dialog motywujący. Jak pomagać ludziom w zmianie?, Kraków, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2014.
27. Fiore MC. Tobacco Use and Dependence: A 2011 Update of Treatments CME/CE,
28. Tashkin DP. Smoking Cessation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36:491–507.
29. Champix. Charakterystyka produktu leczniczego. EMEA, 2006.

30. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, et al. Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:64–71.
31. Tutka P, Mróz K, Zatoński W. Cytyzyna renesans znanego alkaloidu. Aspekty farmakologiczne zastosowania w leczeniu uzależnienia od nikotyny. *Farm Psych Neurol*. 2006;1:33–39.
32. West R, Zatoński W, Cedzyska M, et al. Placebo-Controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation. *N Engl J Med*. 2011;365:1193–1120.
33. Walker N, Smith B, Barnes J, et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial [published online ahead of print, 2021 Mar 24]. *Addiction*. 2021;10.1111/add.15489.
34. Ramotowski B, Budaj A. Is cytisine contraindicated in smoking patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention? [published online ahead of print, 2021 Jun 1]. *Kardiol Pol*. 2021;10.33963/KP.a2021.0025.
35. <https://www.who.int/teams/health-promotion/tobacco-control/global-tobacco-report-2021&publication=9789240032095>.

# Nadciśnienie tętnicze w wybranych schorzeniach układu oddechowego

Witold Bachorski, Wojciech Sobiczewski

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Nadciśnienie tętnicze (HTN, *hypertension*) jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i dotyczy 1/3 dorosłych populacji naszego kraju
- Podstawę leczenia stanowi modyfikacja stylu życia ze wskazaniem na ograniczenie spożycia soli i alkoholu, odpowiednią dietę, redukcję masy ciała, regularny wysiłek fizyczny i zaprzestanie palenia tytoniu
- Leczenie farmakologiczne opiera się na pięciu grupach leków obejmujących: diuretyki tiazydowe,  $\beta$ -adrenolityki, antagonistów wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora AT1 dla angiotensyny II
- Współistnienie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i HTN szacuje się na ok. 2,5%
- Żadne z aktualnych wytycznych nie zaleca wyboru konkretnej terapii hipotensyjnej u chorych na POChP, należy jednak pamiętać o możliwych interakcjach leków stosowanych w obu tych chorobach
- U pacjentów z rozpoznaniem obturacyjnym bezdechem sennym i HTN stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia opornego HTN i powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego

## Wprowadzenie

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) nadciśnienie tętnicze (HTN, *hypertension*) jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD, *cardiovascular diseases*) oraz jedną z głównych przyczyn przedwczesnych zgonów. Nadciśnienie tętnicze wykazuje związek nie tylko z CVD (choroba niedokrwienności serca, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, miażdżyca tętnic obwodowych), ale również z niewydolnością nerek u obu płci, w każdej grupie wiekowej<sup>1</sup>.

Wyniki badań NATPOL wskazują, że HTN dotyczy blisko 1/3 Polek i Polaków w wieku 18–79 lat. W latach 2002–2011 nastąpił istotny wzrost rozpowszechnienia tej choroby (z 30% do 32%). Pomimo dwukrotnego zwiększenia odsetka chorych leczonych skutecznie (z 12% do 26%), HTN wciąż stanowi wyzwanie terapeutyczne<sup>2</sup>. Szacuje się, że do 2035 roku liczba chorych na HTN zwiększy się o połowę. Celem zapobiegania HTN stosuje się prewencję skierowaną do ogółu społeczeństwa oraz skierowaną do określonych grup ryzyka. Modyfikacja stylu życia polegająca na redukcji masy ciała i zwiększeniu aktywności fizycznej stanowi najważniejszy element ograniczania HTN. W sposób szczególny jednak zwraca się uwagę na osoby z rozpoznaną chorobą niedokrwieną serca, przewlekłą chorobą nerek czy cukrzycą. Najważniejszym zadaniem prewencji pierwotnej, oprócz zmniejszenia częstości występowania tej choroby, jest zwiększenie jej wykrywalności na wczesnym etapie, przed wystąpieniem powikłań naczyniowych. Natomiast celem prewencji wtórnej jest zapobieganie lub odsunięcie w czasie następstw wysokich wartości ciśnienia tętniczego krwi (BP, *blood pressure*). Na podstawie badania NATPOL z 2011 roku oraz WOBASZ II wiadomo, że 30% osób dorosłych nie jest świadomych obecności HTN. Wynika to z tego, że 40% respondentów badań nie posiada wiedzy, jakie są prawidłowe wartości BP<sup>2,3</sup>. W aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 roku podkreślono znaczenie przesiewowych pomiarów BP, które powinny zostać przeprowadzone przynajmniej raz w roku<sup>4</sup>.

Nadciśnienie tętnicze rozpoznane podczas wizyty w gabinecie lekarskim jest definiowane jako skurczowe BP (SBP, *systolic blood pressure*)  $\geq 140$  mm Hg i/lub rozkurczowe BP (DBP, *diastolic blood pressure*)  $\geq 90$  mm Hg. Powyższą klasyfikację stosuje się wobec dorosłych w każdym wieku. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2018 roku zalecają wyróżnienie kategorii HTN zgodnie ze stopniem jego nasilenia (tabela 1)<sup>5</sup>. Należy podkreślić, że do prawidłowej diagnostyki potrzebne są: certyfikowany sprzęt pomiarowy, odpowiednia technika pomiaru oraz stosowanie się do ściśle określonych wytycznych zasad jego wykonywania<sup>4,5</sup>.

**Tabela 1.** Kategorie nadciśnienia tętniczego<sup>5</sup>

	SBP [mmHg]		DBP [mmHg]
Optymalne	<120	i	< 80
Prawidłowe	120–129	i/lub	80–84
Wysokie prawidłowe	130–139	i/lub	85–89
HTN 1. stopnia	140–159	i/lub	90–99
HTN 2. stopnia	160–179	i/lub	100–109
HTN 3. stopnia	$\geq 180$	i/lub	$\geq 110$
Izolowane skurczowe HTN	$\geq 140$	i	<90

BP (*blood pressure*) – ciśnienie tętnicze krwi, DBP (*diastolic blood pressure*) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, HTN (*hypertension*) – nadciśnienie tętnicze, SBP (*systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi

W określonych przypadkach, np. przy podejrzeniu HTN 1. stopnia u osób z niskim ryzykiem CVD, przy podejrzeniu efektu białego fartucha czy w monitorowaniu efektów leczenia hipotensyjnego, warto skorzystać z innych metod pomiarowych, takich jak: automatyczny, nienadzorowany pomiar BP w gabinecie, domowe pomiary BP (HBPM, *home blood pressure monitoring*) i automatyczny pomiar BP (ABPM, *automated blood pressure monitoring*). Ta ostatnia metoda jest szczególnie przydatna do określenia niekorzystnych rokowniczo zjawisk, np. brak nocnego spadku BP czy odwrócony profil dobowy BP (tabela 2)<sup>6,7</sup>.

**Tabela 2.** Rozpoznanie HTN w zależności od techniki pomiaru<sup>5</sup>

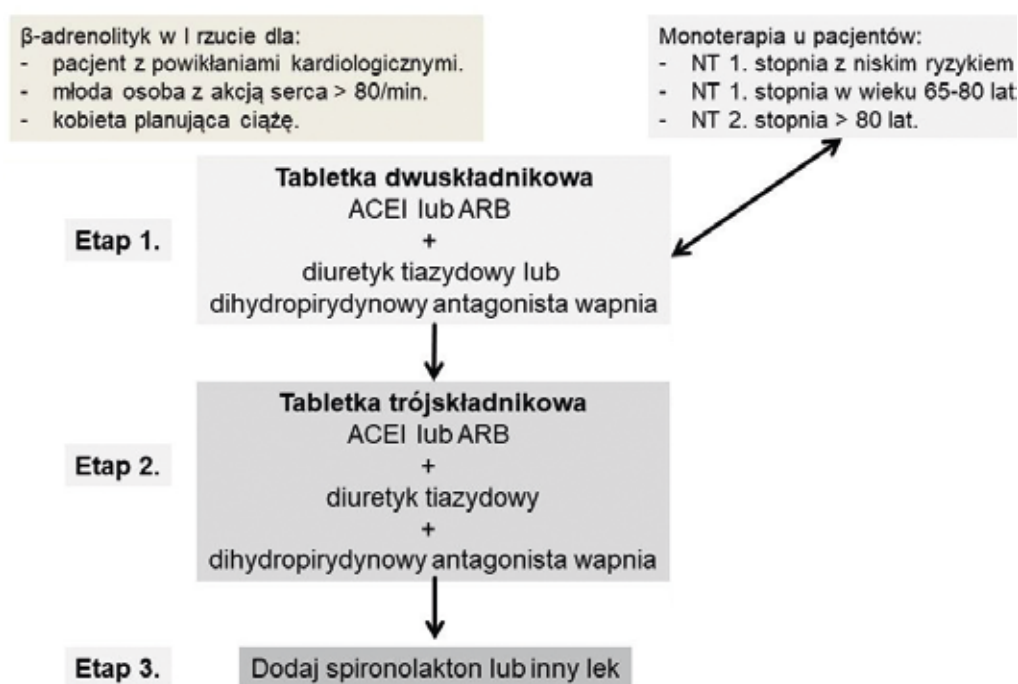
	SBP [mmHg]		DBP [mmHg]
Pomiary w gabinecie lekarskim	≥140	i/lub	≥90
ABPM: średnia z okresu czuwania	≥135	i/lub	≥85
ABMP: średnia z okresu spoczynku	≥120	i/lub	≥70
ABPM: średnia z doby	≥130	i/lub	≥80
HBPM: pomiary domowe – średnia	≥135	i/lub	≥85

ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*) – ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego krwi, DBP (*diastolic blood pressure*) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi, HBPM (*home blood pressure monitoring*) – domowe pomiary ciśnienia tętniczego krwi, SBP (*systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi

Podstawę leczenia HTN stanowi modyfikacja stylu życia w połączeniu z farmakoterapią (o odmiennej intensywności leczenia w zależności od kategorii HTN). Modyfikacja stylu życia opiera się przede wszystkim na:

1. Ograniczeniu spożycia soli <5 g/dzień.
2. Ograniczeniu spożycia alkoholu.
3. Zmianach dietetycznych polegających na zwiększeniu spożycia warzyw, owoców, ryb, orzechów i nienasyconych kwasów tłuszczowych z ograniczeniem czerwonego mięsa i spożyciem wyłącznie niskotłuszczowych produktów mlecznych.
4. Redukcji masy ciała, dążeniu do uzyskania prawidłowego BMI (20–25 kg/m<sup>2</sup>) i obwodu talii (<94 cm ♂ i <80 cm ♀).
5. Podjęciu regularnego, aerobowego wysiłku fizycznego.
6. Zaprzestaniu palenia tytoniu<sup>4,5</sup>.

Leczenie farmakologiczne opiera się na pięciu filarach-grupach leków stosowanych w codziennej praktyce, do których zalicza się: diuretyki tiazydowe, β-adrenolityki, antagonistów wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzymes inhibitors*), blokery receptora AT1 dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blockers*). W sytuacjach szczególnych stosuje się: diuretyki pętlowe, antagonistów aldosteronu, α-adrenolityki, rzadko centralne sympatykomimetyki, agonistów receptorów imidazolowych i obwodowe sympatykolityki. Ogólny schemat leczenia przedstawiono na rycinie 1.

**Rycina 1.** Podstawowa strategia farmakoterapii<sup>4,5</sup>.

Nadciśnienie tętnicze często współistnieje z innymi schorzeniami, w tym chorobami układu oddechowego, a zwłaszcza: przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), astmą oskrzelową oraz obturacyjnym bezdechem sennym (OSA, *obstructive sleep apnea*).

## Przewlekła obturacyjna choroba płuc a nadciśnienie tętnicze

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest spowodowana przewlekłym stanem zapalnym dróg oddechowych wywołanym przez działanie szkodliwych czynników. Charakteryzuje się ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, zaburzeniami w obrębie pęcherzyków płucnych oraz objawia się najczęściej dusznością i przewlekłym, produktywnym kaszlem. Przebieg POChP pogarszają częste zaostrzenia tej choroby oraz obecność schorzeń współistniejących. Zarówno POChP, jak i CVD charakteryzują się uogólnionym stanem zapalnym. Stres oksydacyjny wpływa na pogorszenie funkcji śródbłonna. Ponadto nadreaktywność układu współczulnego spowodowana przewlekłą hipoksją oraz nadproduktywnością cytokin prozapalnych prowadzi do zwiększenia ryzyka rozwoju miażdżycy<sup>8</sup>.

Nadciśnienie tętnicze jest chorobą najczęściej towarzyszącą POChP. Szacuje się, że współistnienie tych dwóch schorzeń dotyczy nawet 2,5% dorosłych. Z uwagi na podobne czynniki ryzyka pacjenci obciążeni HTN i POChP są obarczeni wysokim ryzykiem wystąpienia CVD<sup>9</sup>. Leki stosowane w terapii POChP (antycholinergiczne oraz  $\beta_2$ -mimetyczne) oddziałują również na układ krążenia, głównie poprzez zwiększenie częstości rytmu serca oraz wzrost BP. Z drugiej strony terapia HTN również powinna uwzględniać towarzyszącą chorobę płuc. Żadne z aktualnych wytycznych nie zalecają wyboru konkretnej terapii hipotensyjnej u chorych na POChP. Pomimo to każdy klinicysta powinien wziąć pod uwagę czynniki wpływające na skuteczne leczenie obu tych chorób<sup>10</sup>. Wiedza na temat działań niepożądanych poszczególnych grup leków hipotensyjnych oraz możliwych interakcji pomiędzy nimi a lekami bronchodylatacyjnymi stosowanymi w terapii POChP jest kluczowa dla prawidłowego leczenia tych schorzeń.  $\beta$ -blokery są lekami, które nie należą do pierwszej linii leczenia HTN, ale mają ugruntowaną pozycję w terapii pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, dławicą piersiową, po zawale mięśnia sercowego i niewydolnością serca (HF, *heart failure*)<sup>5</sup>.

W leczeniu HTN u chorych na POChP zaleca się stosowanie kardioselektywnych  $\beta$ -adrenolityków ze względu na udokumentowane lepsze rokowanie i mniejszą śmiertelność w grupie pacjentów obciążonych CVD. Należy jednak zaznaczyć, że  $\beta$ -adrenolityki zmniejszają skuteczność krótko działających  $\beta_2$ -mimetyków, zmniejszają korzyści wynikające z ich długoterminowego stosowania, a także utrudniają diagnostykę chorób układu oddechowego. Nieselektywne  $\beta$ -adrenolityki nie powinny być stosowane u chorych obciążonych schorzeniami układu oddechowego przebiegającymi z zaburzeniami wentylacji typu obturacyjnego. Leczenie kardioselektywnymi  $\beta$ -adrenolitykami jest preferowane wśród chorych obciążonych POChP i HTN, zwłaszcza po przebytych zawale mięśnia sercowego oraz z HF<sup>11</sup>. Wykazano, że zaniechanie stosowania terapii popartej faktami naukowymi, w tym kardioselektywnymi  $\beta$ -adrenolitykami, podczas hospitalizacji z powodu zawalu mięśnia sercowego (z towarzyszącym POChP) wiązało się z większą śmiertelnością niż u osób leczonych zgodnie z aktualnymi wytycznymi<sup>12</sup>.

Diuretyki tiazydowe należą do leków pierwszego wyboru w terapii HTN i są uważane za bezpieczne u chorych na POChP. Mechanizm ich działania opiera się przede wszystkim na hamowaniu funkcji kotransportera sodowo-chlorkowego w cewce dalszej nefronu. Głównym efektem tej blokady jest zmniejszone przemieszczanie się sodu do komórek nabłonka, a dodatkowym zwiększone wydalanie potasu i magnezu. Różne izoformy tego transportera występują w poszczególnych tkankach. W ten sposób można wyjaśnić, dlaczego diuretyki tiazydowe nie mają istotnego wpływu na funkcję nabłonka dróg oddechowych. Jednak stosowanie diuretyków może również nieść ze sobą negatywne skutki dla osób leczących się z powodu POChP. Jednym z głównych

działań niepożądanych diuretyków tiazydowych jest hipokalemia. Efekty zwiększonego wydalania potasu mogą być bardziej zaznaczone podczas przewlekłego stosowania leków steroidowych (zwiększających wydalanie potasu z moczem) i  $\beta$ -mimetycznych (ułatwiających przemieszczanie potasu do przestrzeni wewnątrzkomórkowej). Diuretyki nasilają również retencję dwutlenku węgla u chorych na POChP oraz utrudniają wytwarzanie wydzieliny w drogach oddechowych, a poprzez zwiększenie utraty płynów zwiększają hematokryt.

Leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS, *renin–angiotensyn–aldosteron system*), zwłaszcza ACEI i ARB, są również zalecane w terapii pierwszego rzutu HTN. Mechanizm działania ACEI polega na blokowaniu enzymu ACE, który umożliwia przemianę angiotensyny I do angiotensyny II, natomiast ARB na blokowaniu receptora dla angiotensyny II. Poziom ACE jest szczególnie wysoki w kapilarach płucnych. Wykazano, że RAAS może odgrywać istotną rolę w patomechanizmie rozwoju POChP poprzez wpływ na wydzielanie cytokin prozapalnych, nasilenie stresu oksydacyjnego i dysfunkcji śródbłonna naczyń<sup>13</sup>. Wyniki nielicznych badań wskazują na wpływ ACEI i ARB na redukcję śmiertelności u pacjentów po przebytej hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP<sup>14</sup>. Inne zaś świadczą o pozytywnym wpływie na efekty rehabilitacji oddechowej poprzez zwiększenie siły mięśniowej i większą tolerancję wysiłku<sup>14</sup>. Korzystny wpływ ACEI oraz ARB na rokowanie wykazano przede wszystkim u chorych po zawale mięśnia sercowego, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), HF oraz zespołem metabolicznym. Leki z tych grup zwiększają poziom potasu, co może być szczególnie istotne podczas stosowania  $\beta_2$ -mimetyków i glikokortykosteroidów. W trakcie leczenia ACEI należy jednak pamiętać o ryzyku wystąpienia kaszlu lub obrzęku naczynioruchowego<sup>16</sup>.

Blokery kanału wapniowego są uważane za leki wyjątkowo bezpieczne u chorych na POChP, dlatego u wszystkich bez przeciwwskazań mogą być stosowane w leczeniu współistniejącego HTN. Dotychczas nie przedstawiono danych, które świadczyłyby o negatywnym wpływie tych leków na przebieg i leczenie POChP.

Podsumowując, pacjenci z HTN i współistniejącą POChP powinni być leczeni antagonistami wapnia, sartanami lub inhibitorami ACE, ew. kombinacją tych leków w terapii złożonej. Dopiero w dalszej kolejności, w razie niezadowalających efektów, można rozważyć dołączenie diuretyków lub kardioselektywnych  $\beta$ -adrenolityków.

## Astma a nadciśnienie tętnicze

Światowa Organizacja na Rzecz Zwalczenia Astmy (GINA, *Global Initiative for Asthma*) definiuje tę chorobę jako przewlekłe zapalenie dróg oddechowych związane z pojawianiem się świszczącego oddechu, problemów z oddychaniem, uciskiem w klatce piersiowej i kaszlem w godzinach nocnych lub rannych. W patofizjologii astmy istotną rolę odgrywa nadmierna odpowiedź układu immunologicznego, zwłaszcza z udziałem limfocytów T, eozynofilii i makrofagów. Najczęstsze zmiany stwierdzane u tych chorych obejmują zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych w nabłonku dróg oddechowych, przerost mięśniówki gładkiej i wzrost liczby gruczołów śluzowych. Opublikowane w ostatnich latach wyniki badań naukowych wskazują, iż systemowa odpowiedź immunologiczna prowadzi do rozwoju zarówno astmy, jak i HTN<sup>17</sup>. Wykazano, że chorzy na astmę mają istotnie większe ryzyko zachorowania na HTN<sup>18,19</sup>. Ponadto u chorych na HTN przebieg astmy jest często bardziej nasilony<sup>18,19</sup>. U chorych na astmę niższa wartość natężonej objętości wyrzutowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>, *forced expiratory volume in one second*) koreluje z większą częstością występowania HTN<sup>20</sup>. W niektórych badaniach zaobserwowano korelację pomiędzy HTN a astmą z mało nasilonym stanem zapalnym, zwłaszcza u chorych w wieku podeszłym, otyłych, z astmą o późnym początku<sup>21</sup>.



Nadciśnienie tętnicze jest głównym powikłaniem przewlekłego leczenia astmy leczonej intensywnie glikokortykosteroidami<sup>22</sup>. Pacjenci, którzy chorują jednocześnie na HTN i astmę, często wymagają większych dawek glikokortykosteroidów, co utrudnia kontrolę BP. Podobne obawy wynikają z częstego stosowania krótko działających  $\beta_2$ -mimetyków. Podstawą leczenia astmy w połączeniu z HTN pozostaje również modyfikacja stylu życia. Wspomniano już, że HTN często współistnieje z otyłością, która jest również związana z cięższym przebiegiem astmy. Zmniejszenie masy ciała powoduje poprawę leczenia chorych na astmę i obniżenie wartości BP<sup>23,24</sup>.

$\beta$ -receptory są rozpowszechnione w drogach oddechowych i pęcherzykach płucnych.  $\beta_2$ -receptory są głównymi receptorami adrenergicznymi mięśniówki gładkiej oskrzeli. Działanie  $\beta$ -blokerów na te receptory może wywołać skurcz oskrzeli o stopniu nasilenia trudnym do przewidzenia<sup>25</sup>. Reakcja ta może wystąpić również u pacjentów chorych na astmę lekką. Niselektywne  $\beta$ -blokerory poprzez swoje działanie na mięśniówkę gładką dróg oddechowych zwykle nie wywołują reakcji skurczowej u osób zdrowych. Przykładem może być propranolol, który podany wziewnie może wywołać 66 razy większą reakcję skurczową u osób z objawową astmą niż u pacjentów bez objawów<sup>11</sup>. Reakcja na tego typu leki u pacjentów z astmą może prowadzić do stanu zagrożenia życia. Większość takich reakcji ma związek z działaniem leków na receptory  $\beta_2$ . Dotychczas poznano jednak istotne różnice pomiędzy lekami  $\beta$  selektywnymi i  $\beta$  niselektywnymi. Podanie  $\beta_1$ -selektywnego leku powoduje mniejszy spadek wskaźnika FEV<sub>1</sub> w porównaniu z lekiem niselektywnym<sup>27</sup>. Lek selektywny wywołuje mniejsze natężenie skurczu oskrzeli, mniejsze występowanie ciężkich świstów i więcej dni wolnych od objawów astmy. Warto jednak pamiętać, że w odpowiednio dużym stężeniu leki  $\beta_1$ -selektywne działają również na receptory  $\beta_2$  – należy zatem unikać ich formy dożylniej w razie współwystępowania astmy. Spośród obecnie stosowanych  $\beta$ -blokerów należy wspomnieć o lekach, które powodują endogenną produkcję tlenu azotu np. nebiwolol. Lek ten w sposób niewielki wpływa na przepływ w drogach oddechowych oraz nie zwalcza efektów podaży  $\beta_2$ -agonisty<sup>28</sup>.

W dotychczasowych badaniach nie stwierdzono zwiększonego działania  $\alpha$ -receptorów w drogach oddechowych<sup>29</sup>. Nie zostało również opisane działanie, które miałyby wpływ na wartości parametrów spirometrycznych<sup>30</sup>.

Leki z grupy ACEI są szeroko stosowane w leczeniu HTN i nie są przeciwwskazane w leczeniu astmy. Należy jednak pamiętać o kaszlu jako działaniu niepożądanym wynikającym ze stosowania leków z tej grupy. Niektórzy autorzy raportują, że w rzadkich przypadkach stosowanie tych leków może się wiązać z większą zapadalnością na astmę, a także wymagać zwiększenia częstości użycia krótko działających  $\beta$ -mimetyków, zwiększoną częstością hospitalizacji i koniecznością ogólnoustrojowego leczenia glikokortykosteroidami<sup>31</sup>. U chorych z nawracającymi zaostrzeniami astmy, w porównaniu z osobami bez zaostrzenia, stwierdzono istotnie większe stężenie reniny i angiotensyny II. Zaobserwowano, że podanie dożylnie angiotensyny II powoduje spadek FEV<sub>1</sub>, zwiększenie nasilenia i częstotliwości kaszlu oraz uczucie ucisku w klatce piersiowej u osób nawet z niewielkim nasileniem astmy<sup>32</sup>. Leki z grupy ARB wydają się wobec tego mieć szczególne zastosowanie w leczeniu astmy i HTN, nie powodują również kaszlu.

Mechanizm działania blokerów kanału wapniowego pozwala sądzić, że są one dobrą grupą leków do stosowania u chorych na astmę. Zmniejszają napięcie mięśni gładkich i ryzyko wystąpienia skurczu oskrzeli w odpowiedzi na powszechne czynniki, takie jak: określone antygeny, wysiłek fizyczny, zimne powietrze. Niestety badania kliniczne nie wykazały szczególnie pozytywnych skutków takiej terapii. Niemniej biorąc pod uwagę powyższe cechy oraz przeciwwskazania do stosowania  $\beta$ -blokerów, leki z tej grupy powinny być rozważane w terapii HTN ze współistniejącą astmą.

Diuretyki tiazydowe są często stosowanymi lekami w terapii HTN. Tak jak wcześniej wspomniano, ich działanie powoduje zmniejszenie stężenia potasu we krwi. Takie samo działanie mają również  $\beta_2$ -mimetyki. Połączenie tych leków może mieć potencjalnie arytmogenne skutki<sup>33</sup>.

## Obturacyjny bezdech senny

Obturacyjny bezdech senny jest powszechnie znanym czynnikiem ryzyka HTN. Pacjenci z rozpoznaniem OSA i HTN wykazują większe ryzyko wystąpienia opornego HTN i powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego<sup>34</sup>. U połowy chorych na OSA stwierdza się HTN, a 30% pacjentów z HTN rozpoznaje się OSA<sup>35,36</sup>. Istotne jest zatem postawienie właściwej diagnozy i właściwa terapia tego schorzenia, co umożliwi lepszą kontrolę BP i zmniejszenie częstości powikłań sercowo-naczyniowych.

Obturacyjny bezdech senny występuje w nocy, a do jego diagnozy należy zastosować polisomnografię. Badanie to pozwala wyliczyć współczynnik AHI (*apnea-hypopnea index*), czyli liczbę epizodów bezdechu (brak przepływu powietrza w drogach oddechowych trwający powyżej 10 s) i spłycaenia oddechu (>50% redukcja przepływu powietrza w drogach oddechowych z towarzyszącym spadkiem saturacji >3% powyżej 10 s) na godzinę. Na podstawie uzyskanych wyników można zakwalifikować chorego do grupy lekkiego (5–15), umiarkowanego (15–30) lub ciężkiego (>30) OSA<sup>37</sup>. Typowym obrazem klinicznym tej choroby są: senność w ciągu dnia, częste wybudzanie w nocy, chrapanie, nykturia i zmniejszona koncentracja. Do czynników ryzyka tej choroby zalicza się: płeć męską, podeszły wiek, otyłość, nadużywanie alkoholu i palenie tytoniu.

Obturacyjny bezdech senny oddziałuje na układ sercowo-naczyniowy poprzez szereg mechanizmów patofizjologicznych. Przejściowa hipoksemia i hiperkapnia wywołuje stymulację układu współczulnego i wzrost stężenia katecholamin, co powoduje zwiększenie częstości akcji serca oraz BP<sup>38</sup>. Ponadto przewlekła hipoksemia powoduje stres oksydacyjny i uszkodzenie śródbłonna, które predysponują do rozwoju choroby niedokrwiennej serca<sup>40</sup>. Zwężenie krtani jest korygowane poprzez zwiększone ciśnienie wewnątrz klatki piersiowej. Powoduje to zwiększony ucisk jam serca, co prowadzi do przerostu komór, powiększenia przedsionków i ostatecznie może prowadzić do HF i migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*)<sup>39,41</sup>. Wykazano, że nasilenie zaawansowania OSA koreluje ze stopniem HTN<sup>42</sup>. Mechanizmów patofizjologicznych jest kilka. Hipoksja spowodowana OSA wywołuje uogólniony proces zapalny i stres oksydacyjny, które powodują wzrost stężenia endoteliny-1 i spadek produkcji tlenku azotu w śródbłonku. Bezpośrednim tego efektem jest wzrost oporu obwodowych tętniczek i wzrost BP. Aktywacja włókien współczulnych prowadzi do wzrostu rzutu minutowego serca i skurczu obwodowych naczyń krwionośnych, co również prowadzi do wzrostu BP<sup>43,44</sup>. Aktywacja nerwów współczulnych powoduje wzrost stężenia reniny, angiotensyny II i aldosteronu. Wieloczynnikowy wpływ OSA na HTN oznacza, że najlepszą metodą terapii będzie optymalne leczenie OSA.

W terapii HTN towarzyszącego OSA oprócz stosowania leków hipotensyjnych kluczowe jest modyfikowanie czynników ryzyka rozwoju tej choroby, czyli: otyłości, palenia tytoniu itp. Niezwykle istotnym elementem terapii jest stosowanie urządzeń typu CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) umożliwiających utrzymanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych. Badania kliniczne wskazały skuteczność stosowania takich urządzeń nie tylko do zmniejszenia ciężkości OSA, ale również w redukcji wartości BP<sup>45</sup>. Redukcja występowania epizodów hipoksemii i jej skutków powoduje obniżenie BP zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy<sup>46</sup>. W dużej metaanalizie wykazano, że terapia CPAP powoduje redukcję wartości skurczowego i rozkurczowego BP w pomiarach domowych, spadek nocnych wartości skurczowego BP, a chorzy na oporne HTN korzystali z tej terapii w największym stopniu. Ponadto CPAP powoduje zmniejszenie nasilenia hipoksemii, spadek napięcia nerwów współczulnych w godzinach nocnych, a przez poprawę saturacji zmniejsza stres oksydacyjny i stan zapalny.

Nie ma dowodów na określenie wyższości jakiegokolwiek grupy leków hipotensyjnych w terapii OSA czy w redukcji współczynnika AHI. Biorąc pod uwagę mechanizm stymulowania układu współczulnego RAAS, mogłoby się wydawać, że terapia z użyciem ACEI lub ARB może przynosić najlepsze efekty. Ponadto diuretyki mogą odgrywać istotną rolę w redukcji obrzęku gardła<sup>48</sup>. Terapia HTN u chorego na OSA powinna odpowiadać schematom zasugerowanym w odpowiednich wytycznych.


## Podsumowanie

Zarówno HTN, jak i choroby układu oddechowego są w znacznym stopniu rozpowszechnione w społeczeństwach rozwiniętych i nierzadko towarzyszą sobie nawzajem. Wspólne mechanizmy patofizjologiczne pozwalają sądzić, że właściwa terapia jednej z chorób wpłynie na pozytywne efekty terapeutyczne tej drugiej. Po postawieniu prawidłowej diagnozy należy rozważyć właściwe rozwiązania terapeutyczne. U podłoża leczenia wymienionych w tym rozdziale chorób należy uwzględnić modyfikację stylu życia i eliminację czynników ryzyka rozwoju tych chorób. Wybierając leczenie farmakologiczne przy współistnieniu POChP czy astmy należy pamiętać o grupach leków, przy których stosowaniu powinniśmy zachować ostrożność. Uwzględniając ten fakt, leczenie HTN w schorzeniach układu oddechowego nie powinno w znacznym stopniu odbiegać od zaleconego w wytycznych schematu.

## PIŚMIENNICTWO

1. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959–968.
2. Suligowska K, Gajewska M, Stokwizewski J i wsp. Niedostateczna wiedza Polaków na temat kryteriów nadciśnienia tętniczego i jego powikłań – wyniki badania NATPOL 2011. *Arterial Hypertension*. 2014;18:9–18.
3. Drygas W, Niklas AA, Piwońska A i wsp. Multi-centre National Population Health Examination Survey (WOBASZ II study): assumptions, methods, and implementation. *Kardiol Pol*. 2016;74:681–690.
4. Red. Tykarski A, Filipiak JK, Januszewicz A i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2019;5:1–86.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension; *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104.
6. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32:1359–1366.
7. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res*. 2015;116:1034–1045.
8. Kim SH, Park JH, Lee JK, et al. Chronic Obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men: a survey de-sign analysis using nationwide survey data. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6826.
9. Farsang CK, Kiss I, Tykarski A, Narkiewicz K. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *European Society of Hypertension Scientific Newsletter*. 2016;17:62.
10. Finks SW, Rumbak MJ, Self TH. Treating Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382:353–363.
11. Coiro S, Girerd N, Rossignol P, et al. Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched-cohort analysis from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:271–279.
12. Su TH, Chang SH, Chen PC, Chan YL. Temporal trends in treatment and outcomes of acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population based observational study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e004525.
13. Zewari S, Hadi L, van den Elshout F, et al. Obesity in COPD: comorbidities with practical consequences? *COPD*. 2018;15:464–471.
14. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJ, et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res*. 2009;10:45.
15. Shrikrishna D, Tanner RJ, Lee JY, et al. A randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibition for skeletal muscle dysfunction in COPD. *Chest*. 2014;146:932–940.
16. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract*. 2004;10:499–509.
17. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542:177–185.
18. Dogra S, Ardern CI, Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. *J Asthma*. 2007;44:849–854.
19. Christiansen SC, Schatz M, Yang SJ, et al. Hypertension and asthma: a comorbid relationship. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:76–81.

20. Ferguson S, Teodorescu MC, Gangnon RE, et al. Factors associated with systemic hypertension in asthma. *Lung*. 2014;192:675–683.
21. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:315–323.
22. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol*. 2000;16:505–511.
23. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:364–376.
24. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1169–1179.
25. Ruffin RE, McIntyre EL, Latimer KM, et al. Assessment of  $\beta$ -adrenoceptor antagonists in asthmatic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;13:325S–335S.
26. Boskabady MH, Snashall PD. Bronchial responsiveness to  $\beta$ -adrenergic stimulation and enhanced beta-blockade in asthma. *Respirology*. 2000;5:111–118.
27. Ellis ME, Sahay JN, Chatterjee SS, et al. Cardioselectivity of atenolol in asthmatic patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981;21:173–176.
28. Cazzola M, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. The Pharmacologic Treatment of Uncomplicated Arterial Hypertension in Patients With Airway Dysfunction. *Chest*. 2002;121:230–241.
29. Barnes PJ, Ind PW, Dollery CT. Inhaled prazosin in asthma. *Thorax*. 1981;36:378–381.
30. Baudouin SV, Aitman TJ, Johnson AJ. Prazosin in the treatment of chronic asthma. *Thorax*. 1988;43:385–387.
31. Christiansen SC, Zuraw BL. Treatment of Hypertension in Patients with Asthma. *N Engl J Med*. 2019;381:1046–1057.
32. Millar EA, Angus RM, Hulks G, et al. Activity of the renin-angiotensin system in acute severe asthma and the effect of angiotensin II on lung function. *Thorax*. 1994;49:492–495.
33. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Prior treatment with diuretic augments the hypokalemic and electrocardiographic effects of inhaled albuterol. *Am J Med*. 1989;86:653–657.
34. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58:811–817.
35. Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998;7:353–357.
36. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1985;103:190–195.
37. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22:667–689.
38. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Cooperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2012;30:633–646.
39. Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, Hanly PJ. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1632–1636.
40. Kato M, Roberts-Thomson P, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102:2607–2610.
41. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, et al. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation*. 1998;98:2269–2275.
42. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:685–689.
43. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J*. 2009;33:1195–1205.
44. Charkoudian N, Rabbitts JA. Sympathetic neural mechanisms in human cardiovascular health and disease. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:822–830.
45. Mehta A, Qian J, Petocz P, et al. A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1457–1461.
46. Drager LF, Pedrosa RP, Diniz PM, et al. The effects of continuous positive airway pressure on prehypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2011;57:549–555.
47. Hu X, Fan J, Chen S, et al. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17:215–222.
48. Cai A, Wang L, Zhou Y. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Hypertens Res*. 2016;39:391–395.



# Odmienności przebiegu klinicznego przewlekłych zespołów wieńcowych u chorych obciążonych schorzeniami układu oddechowego

Marta Marcinkowska, Agnieszka Mickiewicz

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Występowanie przewlekłych chorób płuc zwiększa ryzyko rozwoju choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*)
- Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych
- Duszność i pogorszenie tolerancji wysiłku mogą być głównym objawem CAD u pacjentów obciążonych przewlekłymi chorobami płuc
- W różnicowaniu przyczyn duszności przydatne są narzędzia diagnostyczne w postaci badań obrazowych i czynnościowych
- Wybór metody diagnostycznej wymaga analizy: prawdopodobieństwa klinicznego, indywidualnej charakterystyki pacjenta oraz dostępności badania diagnostycznego
- Pacjenci z przewlekłymi chorobami płuc wymagają kompleksowej farmakoterapii oraz inwazyjnego leczenia CAD
- Edukacja w zakresie zasad zdrowego stylu życia, w szczególności leczenie uzależnienia od nikotyny, jest koniecznym elementem prewencji i profilaktyki chorób płuc oraz przewlekłego zespołu wieńcowego

## Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) stanowią główną przyczynę zgonów w populacji ogólnej. W ostatnich latach obserwuje się jednak wzrost śmiertelności spowodowanej przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego, w szczególności przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), która jest związana z dwu-, trzykrotnie wyższym ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*)<sup>1</sup>. Szacuje się także, iż u 24% pacjentów z CAD zostanie zdiagnozowana POChP<sup>2</sup>. Współistnienie CAD oraz przewlekłych chorób układu

oddechowego staje się coraz powszechniejszym problemem, co implikuje problemy diagnostyczne i terapeutyczne.

## Patofizjologia

U podłoża chorób układu oddechowego i sercowo-naczyniowego leżą wspólne czynniki ryzyka, takie jak: wiek, palenie tytoniu, zanieczyszczenie powietrza, niski status socjoekonomiczny, a także obniżona aktywność fizyczna i nieprawidłowa dieta<sup>3-6</sup>. Modyfikacja stylu życia, w tym prawidłowe nawyki żywieniowe i zbilansowany jadłospis, bogaty w antyoksydanty i substancje o działaniu przeciwzapalnym, może wiązać się nie tylko z prewencją CVD, ale również zmniejszać ryzyko rozwoju POChP poprzez wpływ na poprawę funkcji płuc<sup>7</sup>.

Populacja pacjentów ze schorzeniami układu oddechowego często cechuje się wielochorobowością, a rozpoznanie nadciśnienia tętniczego (HTN, *hypertension*) czy cukrzyca dodatkowo zwiększa ryzyko pojawienia się CAD<sup>8</sup>.

Mechanizmy prowadzące do rozwoju CVD i płuc nakładają się także na poziomie tkankowym. Upośledzenie perfuzji płuc oraz ich niedostateczna wentylacja prowadzi do zaburzenia równowagi wentylacja-perfuzja<sup>9</sup>. Stan przewlekłej hipoksji, wzrost markerów stanu zapalnego, niedostateczna eliminacja toksycznych produktów przemiany materii oraz zwiększony stres oksydacyjny wpływają na proces powstawania i pęknięcia blaszek miażdżycowych<sup>4,10</sup>. Obserwuje się również stymulację współczulną oraz aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron<sup>11,12</sup>. U chorych na POChP zaobserwowano także zwiększony wskaźnik sztywności tętnic<sup>13</sup>. Oszacowano, że 10-procentowy spadek natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV<sub>1</sub>, *forced expiratory volume in one second*) w badaniu spirometrycznym zwiększa śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 28%<sup>14</sup>. Częstość zaostrzeń POChP jest również związana ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia zawału serca<sup>15-17</sup>. W rezultacie POChP uznawana jest obecnie za niezależny czynnik ryzyka śmiertelności z powodu CVD<sup>18</sup>.

## Trudności diagnostyczne

Autorzy wytycznych leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (CCS, *chronic coronary syndromes*) opublikowanych w 2019 roku zwracają uwagę, że większość pacjentów z podejrzeniem CAD zgłasza się do lekarza z bólem w klatce piersiowej o charakterze nietypowym lub niedławicowym, a tylko 10–15% osób prezentuje typową dławicę<sup>19</sup>. Objawami towarzyszącymi lub nawet wiodącymi mogą być natomiast pogorszenie tolerancji wysiłku i/lub duszność. Powoduje to szereg trudności związanych z wzajemnym maskowaniem i nakładaniem się objawów, szczególnie w populacji pacjentów obciążonych przewlekłymi chorobami płuc.

Potwierdzeniem znaczenia duszności w diagnostyce CAD jest modyfikacja modelu prognostycznego, pozwalającego oszacować procentowe prawdopodobieństwo obecności istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych przed pierwszym testem diagnostycznym (PTP, *pre-test probability*). Skala, do niedawna obejmująca wyłącznie dławicę typową, nietypową oraz ból niedławicowy w poszczególnych grupach wiekowych u obu płci, została rozszerzona o duszność jako samodzielny objaw CAD. W przypadku chorych z PTP >15% zaleca się dalszą diagnostykę nieinwazyjną. Grupa pacjentów z PTP 5–15% wymaga natomiast dodatkowej analizy pod kątem obecności czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, które modyfikują prawdopodobieństwo wystąpienia CAD, takich jak: dyslipidemia, cukrzyca, HTN, nikotynizm i dodatni wywiad rodzinny w kierunku CVD. Istotne są także nieprawidłowości sugerujące CAD w spoczynkowym EKG, próbie wysiłkowej (ExT, *exercise test*), badaniu echokardiograficznym czy tomografii komputerowej oceniającej zwapnienia

w tętnicach wieńcowych<sup>19</sup>. Praktyczne zastosowanie skali PTP oznacza między innymi, iż diagnostyka CAD powinna być przeprowadzona u wszystkich mężczyzn zgłaszających duszność powyżej 50. roku życia (PTP  $\geq 20\%$  w zależności od wieku).

Wybór właściwej metody diagnostycznej (tomografii komputerowej tętnic wieńcowych, badań czynnościowych czy koronarografii) wymaga analizy prawdopodobieństwa klinicznego, indywidualnej charakterystyki pacjenta, jego preferencji oraz dostępności i lokalnego doświadczenia diagnostycznego. Należy ocenić możliwość podjęcia wysiłku fizycznego, zindywidualizowane ryzyko wybranego badania, a także prawdopodobieństwo uzyskania diagnostycznego wyniku<sup>19</sup>.

U pacjentów z chorobami płuc zarówno niska tolerancja wysiłku, jak i duszność mogą stanowić ograniczenie w diagnostyce nieinwazyjnej np. w wykonaniu ExT. Z kolei obecność artefaktów związanych z rozedmą płuc czy tylno-przyśrodkowa rotacja serca, wpływające niekorzystnie na jakość okna akustycznego, zmniejszają niekiedy wartość diagnostyczną badania echokardiograficznego. Analiza niskodawkowych tomografii komputerowych, wykonywanych przesiewowo u palaczy, wykazała natomiast wyższy wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (CS, *calcium score*) w tej grupie, związany ze zwiększonym ryzykiem zgonu i stanowiący czynnik modyfikujący w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z subkliniczną postacią miażdżycy<sup>20</sup>.

Interesującym nieinwazyjnym narzędziem diagnostycznym, przydatnym w różnicowaniu przyczyn duszności i zmniejszonej wydolności fizycznej, może być natomiast sercowo-płucna próba wysiłkowa (CPET, *cardiopulmonary exercise testing*). Spiroergometria łącząc dynamiczną ocenę elektrokardiograficzną z ewaluacją parametrów wentylacji i wymiany gazowej w czasie aktywności fizycznej, umożliwia różnicowanie etiologii sercowo-naczyniowej, płucnej lub mięśniowej. Badanie pozwala na precyzyjną ocenę wydolności pacjenta poprzez pomiar bezpośredniego zużycia tlenu we wdychanym powietrzu ( $VO_2$ , *volume of oxygen intake*), ocenę wydalania dwutlenku węgla ( $VO_{CO_2}$ , *volume of carbon dioxide output*) i wentylacji minutowej (VE, *minute ventilation*), czyniąc je procedurą prognostyczną, przydatną zarówno na etapie diagnostyki wstępnej, jak i oceny efektów wdrożonego leczenia<sup>21,22</sup>. Czulość i specyficzność spiroergometrii w diagnostyce CAD przewyższa wartość ExT (87% vs 46% oraz 74% vs 66%), umożliwiając postawienie diagnozy u pacjentów z ujemnym wynikiem ExT<sup>23</sup>. Obiecujące perspektywy związane są również z koncepcją fuzji CPET i echokardiograficznej próby wysiłkowej wzbogacającej analizę parametrów wentylacji i EKG o jednoczasową ocenę funkcji mięśnia sercowego w badaniu obrazowym<sup>24</sup>.

Biorąc pod uwagę charakterystykę omawianej grupy pacjentów, właściwości i dostęp do wymienionych metod diagnostycznych, w niektórych przypadkach strategia inwazyjna w postaci koronarografii może być pierwszym wyborem.

## Przebieg kliniczny i leczenie

Wieloletnie obserwacje dotyczące przebiegu klinicznego oraz rokowania u pacjentów ze współistniejącymi chorobami płuc i CVD potwierdziła analiza Carter P. i wsp. Udowodniono, że rozpoznanie astmy, śródmiąższowej choroby płuc (ILD, *interstitial lung disease*) lub POChP wiąże się z większym ryzykiem rozwoju CAD w stosunku do pacjentów bez chorób płuc do odpowiednio 50%, 60% i aż 75%. W każdej z subpopulacji choroba niedokrwienna serca stanowiła niezależny czynnik ryzyka zgonu bez względu na jego przyczynę. Mimo iż wytyczne opierające się na skali SYNTAX (*SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery score*) jednoznacznie wskazują te grupy chorych jako beneficjentów przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*), pacjenci z chorobami płuc rzadziej poddawani byli rewaskularyzacji zarówno przezskórnej, jak i kardiochirurgicznej<sup>25</sup>. Z drugiej strony w grupie chorych na POChP zaobserwowano zwiększone ryzyko śmiertelności wewnątrzszpitalnej, zdarzeń sercowo-naczyniowych po PCI, a także powikłań pooperacyjnych, infekcji płuc i długości

hospitalizacji po zabiegu przeszłowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*)<sup>26</sup>.

Szacuje się, że aż 40% badanych z łagodną lub umiarkowaną postacią POChP umrze z przyczyn sercowo-naczyniowych, co 8–10-krotnie przewyższa ryzyko zgonu z powodu niewydolności oddechowej w tej grupie chorych<sup>1</sup>. Mimo to, nawet w zaawansowanych stadiach choroby, odpowiednia farmakoterapia lekami przeciwpłytkowymi, statynami, inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*), blokerami receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blockers*), beta-blokerami nie jest stosowana rutynowo<sup>27</sup>.

## Prewencja i profilaktyka

Światowa Organizacja Zdrowia i towarzystwa naukowe niezmiennie podkreślają ogromną rolę ciągłej edukacji pacjentów w zakresie zasad zdrowego stylu życia. Niewątpliwie najistotniejszym aspektem prewencji CAD i chorób płuc jest rezygnacja z palenia tytoniu. Należy zaznaczyć, że leczenie uzależnienia od nikotyny jest niezbędnym elementem zarówno prewencji pierwotnej, jak i wtórnej CAD i powinno być elementem kompleksowej opieki nad pacjentem<sup>28,29</sup>. Mimo że całkowite zniwelowanie wpływu nikotynizmu na wystąpienie zawału serca, udaru mózgu czy miażdżycy tętnic obwodowych wymaga dziesięcioleci (ok. 10–15 lat w przypadku CAD), częściowa redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego pojawia się niezależnie od momentu zaprzestania palenia<sup>30</sup>. Niestety wbrew opinii ekspertów proponujących kolejne etapy postępowania terapeutycznego analiza codziennej praktyki klinicznej pokazuje, że walka z uzależnieniem często nie jest traktowana przez lekarzy priorytetowo, a długoterminowy sukces leczenia wydaje się trudny do osiągnięcia<sup>31</sup>.

Za tendencję niebezpieczną należy uważać również wzrost konsumpcji tzw. papierosów elektronicznych (inaczej e-papierosów, *electronic cigarettes, e-cigarettes*), zyskujących popularność szczególnie wśród ludzi młodych. Urządzenia dostarczające ogrzaną, areozolową mieszkankę nikotyny, substancji smakowych, lotnych związków organicznych oraz humektantu budziło u części środowiska medycznego nadzieje jako rozsądna alternatywa substytucyjnej terapii uzależnienia oraz inhalacji dymu tytoniowego. Kolejne badania zwróciły jednak uwagę, że nałogowe stosowanie e-papierosów może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe, m.in. poprzez zaburzenie równowagi autonomicznego układu nerwowego na korzyść jego części współczulnej, zwiększając stres oksydacyjny, zaburzając funkcję śródbłonna naczyniowego, a także niekiedy prowadząc do rozwoju poważnych schorzeń układu oddechowego<sup>32–34</sup>. E-papierosy nie powinny być zatem uznane za bezpieczne zarówno z kardiologicznego, jak i pneumonologicznego punktu widzenia.

## Podsumowanie

Liczne dowody zależności epidemiologicznych, patofizjologicznych oraz przebiegu klinicznego CAD u pacjentów obciążonych przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego ugruntowały konieczność wdrożenia interdyscyplinarnej opieki w tej zróżnicowanej grupie chorych. Należy podkreślić ogromne znaczenie regularnej kontroli, obserwacji, aktywnego poszukiwania objawów, a także wczesnej i kompleksowej diagnostyki, szczególnie u pacjentów w średnim wieku, mogących odnieść największe korzyści z wczesnej interwencji terapeutycznej. Zadaniem opieki medycznej jest nie tylko edukacja i profilaktyka zdrowego stylu życia, ale stosowanie nowoczesnego, integralnego leczenia i rehabilitacji zgodnego z dostępnymi rekomendacjami w myśl zasady medycyny opartej na faktach.



## PIŚMIENNICTWO

1. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med*. 2016;4:911–924.
2. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380:37–43.
3. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753465817750524.
4. MacLay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013;143:798–807.
5. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:2331–2378.
6. Schulze MB, Martínez-González MA, Fung TT, et al. Food based dietary patterns and chronic disease prevention. *BMJ*. 2018;361:k2396.
7. Scoditti E, Massaro M, Garbarino S, Toraldo DM. Role of Diet in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevention and Treatment. *Nutrients*. 2019;11:1357.
8. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:962–969.
9. Nowak C. Lung Function and Coronary Artery Disease Risk. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11:e002137.
10. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111:3481–3488.
11. Heindl S, Lehnert M, Criée CP, et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:597–601.
12. Skwarski KM, Morrison D, Barratt A, et al. Effects of hypoxia on renal hormonal balance in normal subjects and in patients with COPD. *Respir Med*. 1998;92:1331–1336.
13. Mills NL, Miller JJ, Anand A, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*. 2008;63:306–311.
14. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:8–11.
15. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127:1952–1959.
16. Lange P, Mogelvang R, Marott JL, et al. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *COPD*. 2010;7:5–10.
17. Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:1091–1099.
18. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:337–349.
19. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407–477.
20. McEvoy JW, Blaha MJ, Rivera JJ, et al. Mortality rates in smokers and nonsmokers in the presence or absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:1037–1045.
21. Arena R, Sietsema KE. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation*. 2011;123:668–680.
22. Smarż K, Jaxa-Chamiec T, Chwyczko T, et al. Cardiopulmonary exercise testing in adult cardiology: expert opinion of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol*. 2019;77:730–756.
23. Belardinelli R, Licalaprice F, Tiano L, et al. Cardiopulmonary exercise testing is more accurate than ECG-stress testing in diagnosing myocardial ischemia in subjects with chest pain. *Int J Cardiol*. 2014;174:337–342.
24. Santoro C, Sorrentino R, Esposito R, et al. Cardiopulmonary exercise testing and echocardiographic exam: an useful interaction. *Cardiovasc Ultrasound*. 2019;17:29.
25. Carter P, Lagan J, Fortune C, et al. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2166–2177.
26. Bundhun PK, Gupta C, Xu GM. Major adverse cardiac events and mortality in chronic obstructive pulmonary disease following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:191.
27. Reed RM, Eberlein M, Girgis RE, et al. Coronary artery disease is under-diagnosed and under-treated in advanced lung disease. *Am J Med*. 2012;125:1228.e13–1228.e22.

28. Rigotti NA, McDermott MM. Smoking Cessation and Cardiovascular Disease: It's Never Too Early or Too Late for Action. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:508–511.
29. World Health Organization. (2019). WHO report on the global tobacco epidemic, 2019: offer help to quit tobacco use. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326043>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
30. Ding N, Sang Y, Chen J, et al. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:498–507.
31. Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3332–3365.
32. Moheimani RS, Bhetraratana M, Yin F, et al. Increased Cardiac Sympathetic Activity and Oxidative Stress in Habitual Electronic Cigarette Users: Implications for Cardiovascular Risk. *JAMA Cardiol*. 2017;2:278–284.
33. Kuntic M, Oelze M, Steven S, et al. Short-term e-cigarette vapour exposure causes vascular oxidative stress and dysfunction: evidence for a close connection to brain damage and a key role of the phagocytic NADPH oxidase (NOX-2). *Eur Heart J*. 2020;41:2472–2483.
34. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin Final Report. *N Engl J Med*. 2020;382:903–916.

# Ostre zespoły wieńcowe a zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Grzegorz Żuk, Miłosz Jaguszewski

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Ze względu na wiele wspólnych czynników ryzyka choroba wieńcowa (CAD, *coronary artery disease*) i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) często ze sobą współistnieją
- Jedną z klinicznych manifestacji CAD jest ostry zespół wieńcowy (ACS, *acute coronary syndrome*)
- Częstość występowania POChP wśród chorych z ACS wynosi od 5% do 18%
- U chorych po niedawno przeżytym ACS, z klinicznym podejrzeniem choroby układu oddechowego, należy rozważyć dalszą diagnostykę w tym kierunku po ustabilizowaniu stanu klinicznego

## Wprowadzenie

U znacznej liczby pacjentów choroba wieńcowa (CAD, *coronary artery disease*) oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) współwystępują. Prawdopodobnie wynika to ze wspólnych czynników ryzyka (np. wiek, nikotynizm, zmniejszona aktywność fizyczna) oraz podobnych patomechanizmów (np. uogólniony stan zapalny) występujących w obu jednostkach chorobowych<sup>1</sup>.

Naturalnym przebiegiem POChP jest występowanie okresowych zaostrzeń charakteryzujących się nagłym nasileniem dolegliwości ze strony układu oddechowego<sup>2</sup>. Zaostrzenie POChP oraz ostry zespół wieńcowy (ACS, *acute coronary syndrome*) mogą manifestować się jednocześnie, a częstość zaostrzeń koreluje z nasileniem stanu zapalnego oraz ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zawału serca (MI, *myocardial infarction*)<sup>3</sup>. Martwica mięśnia sercowego może być wywołana zarówno zawałem serca typu I związanym z pęknięciem blaszki miażdżycowej, jak i typu II, związanym z dysproporcją między podażą a zapotrzebowaniem na tlen wywołaną niewydolnością oddechową<sup>4</sup>. Całość obrazu stwarza wyzwanie dla procesu diagnostycznego.

## Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Pierwszą trudność diagnostyczną sprawia badanie podmiotowe. Zazwyczaj głównym objawem POChP jest duszność, natomiast dla ACS jest to ból dławicowy. Jednakże u pacjentów z ACS może występować równoważnik dławicy pod postacią duszności. Objaw ten również towarzyszy niewydolności serca (HF, *heart failure*), która może wikłać MI.

Najczęstszą przyczyną zaostrzeń POChP są infekcje o etiologii wirusowej lub bakteryjnej. W badaniu fizykalnym możemy zaobserwować zwiększenie produkcji płwociny wraz ze zmianą jej charakteru na ropny, gorączkę, nasilenie kaszlu oraz świstów oddechowych<sup>5</sup>.

## Troponiny sercowe i EKG

Posługiwanie się standardowymi narzędziami diagnostycznymi ACS, tj. stężeniem troponin we krwi oraz EKG, również bywa utrudnione ze względu na uogólniony stan zapalny oraz przeciążenie prawej komory, które towarzyszą zaostrzeniu POChP<sup>6,7</sup>.

U pacjentów z podmiotowymi objawami niedokrwienia mięśnia sercowego oraz istotnymi uniesieniami odcinka ST należy rozpoznać STEMI (*ST elevation myocardial infarction*), transportując ich bezpośrednio do pracowni hemodynamicznej. Oznaczenie stężenia troponin sercowych powinno odbyć się jak najwcześniej, lecz nie należy z tego powodu opóźniać wykonania koronarografii<sup>8</sup>.

Obniżenia odcinka ST oraz ujemne załamki T znad odprowadzeń prawokomorowych należy interpretować, biorąc pod uwagę możliwość ich wtórnego występowania do przerostu prawej komory i jej przeciążenia ciśnieniowego. Zmiany ST-T mogące sugerować niedokrwienie występują nawet u 21% pacjentów w stabilnym okresie POChP<sup>9</sup>.

W zaostrzeniu POChP uszkodzenie mięśnia sercowego powodujące wzrost troponin sercowych wynika zarówno ze stanu zapalnego, jak i z przeciążenia prawych jam serca<sup>7</sup>. Należy pamiętać, że jest to istotny wzrost przekraczający 99 percentyl wartości referencyjnych, lecz utrzymujący się na stałym poziomie. Do wykluczenia lub potwierdzenia zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST elevation myocardial infarction*) istotne jest monitorowanie dynamiki wzrostu i/lub spadku stężenia troponin. W tym celu zaleca się pomiar stężenia troponin sercowych wysokoczułych hs-cTn w algorytmach 0h/1h lub 0h/2h, gdzie 0h jest pierwszym oznaczeniem, a 1h i 2h są oznaczeniami wykonywanymi odpowiednio godzinę lub dwie godziny po pierwszym pobraniu krwi. W przypadku braku istotnej dynamiki zmian stężenia hs-cTn, podczas gdy obraz kliniczny pacjenta przemawia za ACS, zaleca się wykonanie dodatkowego oznaczenia hs-cTn po trzech godzinach od pierwszego oznaczenia wraz z dalszą obserwacją oraz badaniem echokardiograficznym<sup>10</sup>. Taki obraz może prezentować zaostrzenie POChP z jednoczesnym epizodem niestabilnej dławicy piersiowej.

Istnieją dane, które świadczą o tym, że wzrost troponin podczas zaostrzeń POChP jest niezależnym biomarkerem prognostycznym śmiertelności<sup>11</sup>. Jest to związane ze stopniem uszkodzenia miokardium, co może przyczyniać się do występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości<sup>3</sup>.

## Badanie echokardiograficzne

Za pomocą badania echokardiograficznego można ocenić zarówno globalną funkcję lewej komory, jak i obecność odcinkowych zaburzeń kurczliwości lewej komory, które przemawiają za rozpoznaniem ACS. Brak tych cech nasuwa podejrzenie pozawieńcowych przyczyn danego stanu klinicznego<sup>10</sup>.

W sytuacji izolowanego zaostrzenia POChP w badaniu echokardiograficznym można zaobserwować powiększenie wymiaru rozkurczowego prawej komory oraz jej dysfunkcję spowodowaną nadciśnieniem płucnym. Dodatkowe parametry przemawiające za POChP to: umiarkowane podwyższony gradient trójdzielny, umiarkowane skrócenie czasu akceleracji wyrzutu płucnego oraz poszerzona, podatna oddechowo żyła główna dolna<sup>10</sup>.

## Podsumowanie

Wykluczenie ACS u pacjenta z zaostrzeniem POChP nie powinno prowadzić do zaniechania diagnostyki choroby wieńcowej lub oceny jej zaawansowania w okresie stabilizacji choroby płuc. Częstość występowania CAD u chorych na POChP sięga aż 33,6%<sup>12</sup>. Ze względu na wspólne czynniki ryzyka obu jednostek chorobowych pacjenci charakteryzują się większym prawdopodobieństwem klinicznym CAD, dlatego zaleca się zastosowanie u nich nieinwazyjnych, czynnościowych badań obrazowych celem wykrycia niedokrwienia mięśnia sercowego. Zalicza się do nich echokardiografię obciążeniową oraz obciążeniowe badania perfuzyjne serca, tj.: rezonans magnetyczny serca (CMR, *cardiac resonance imaging*), tomografię emisyjną pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission computed tomography*), pozytonową tomografię emisyjną (PET, *positron emission tomography*)<sup>13</sup>.

Podobną strategię należy przyjąć wobec pacjentów przyjmowanych z rozpoznaniem ACS. Powszechność występowania POChP w tej grupie chorych wynosi od 5% do 18%, dlatego w okresie stabilizacji CAD warto podjąć diagnostykę w kierunku POChP<sup>14</sup>.

## PIŚMIENNICTWO

1. Lin WC, Chen CW, Lu CL, et al. The association between recent hospitalized COPD exacerbations and adverse outcomes after percutaneous coronary intervention: A nationwide cohort study. *Int J COPD*. 2019;14:169–179.
2. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59:387–395.
3. Patel ARC, Kowlessar BS, Donaldson GC, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:109–1099.
4. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac diseases an urgent need for integrated care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1319–1336.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) (2021, accessed March 1, 2022).
6. Hattori K, Ishii T, Motegi T, et al. Relationship between serum cardiac troponin T level and cardiopulmonary function in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD*. 2015;10:309–320.
7. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2011;66:764–768.
8. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-177.
9. Vanfleteren LEGW, Franssen FME, Uszko-Lencer NHMK, et al. Frequency and relevance of Ischemic electrocardiographic findings in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol*. 2011;108:1669–1674.
10. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021;42:1908] [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1925] [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 May 13]. *Eur Heart J*. 2021;42:1289–1367.
11. Pavasini R, D'Ascenzo F, Campo G, et al. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;191:187–193.
12. Mapel DW, Dedrick D, Davis K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991–1999. *COPD*.

# Kardiogeny i niekardiogeny obrzęk płuc – podobieństwa i różnice w obrazie klinicznym i postępowaniu

Piotr Janowiak, Marta Żarczyńska-Buchowiecka, Iwona Stopczyńska, Michał Chmielecki

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Obrzęk płuc jest zjawiskiem klinicznym o różnorodnej etiologii; może być wywołany wzrostem ciśnienia hydrostatycznego naczyń płucnych, spadkiem ciśnienia hydrostatycznego przestrzeni okołonaczyniowej, zwiększoną przepuszczalnością bariery pęcherzykowo-włośniczkowej lub kombinacją wyżej wymienionych
- Zróżnicowana etiologia obrzęku płuc przekłada się na odmienne strategie postępowania w zależności od typu obrzęku
- Szczególnie istotne jest różnicowanie między zespołem ostrej niewydolności oddychania (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) a kardiogenym obrzękiem płuc (CPE, *cardiogenic pulmonary oedema*)
- W różnicowaniu przyczyn niewydolności oddychania należy uwzględnić obrzęk płuc o innej etiologii niż ARDS czy CPE, np. u pacjentów z ostrymi stanami neurologicznymi (obrzęk płuc neurogeny), przy znacznym wysiłku oddechowym wywołanym zwężeniem górnych dróg oddechowych (obrzęk płuc wywołany ujemnym ciśnieniem), po trombendarterektomii (reperfuzyjny obrzęk płuc), po porodzie (obrzęk płuc w przebiegu stanu przedrzucawkowego lub rzucawki), po odbarczeniu uciśniętego przez płyn lub powietrze płuca (obrzęk rozprężeniowy) czy w czasie wspinaczki wysokogórskiej (wysokościowy obrzęk płuc)

## Wprowadzenie

Obrzęk płuc jest powszechnie występującą jednostką chorobową o bardzo różnorodnej etiologii obejmującej przyczyny kardiogenne, jak i niekardiogenne, które na drodze odmiennych mechanizmów doprowadzają do kumulacji wody w przestrzeni pozanaczyniowej płuc, w tempie przekraczającym naturalne mechanizmy reabsorpcji<sup>1</sup>. Prowadzi to z kolei do rozwoju, zależnych od lokalizacji i nasilenia obrzęku, zaburzeń wentylacji i wymiany gazowej<sup>1</sup>.

Wedle równania Starlinga siłami napędowymi transmuralnego przepływu płynu są różnice ciśnień hydrostatycznych i onkotycznych między naczyniami włosowatymi oraz, w mniejszym stopniu, tętniczkami i żyłkami, a otaczającym je śródmiąższem płuc<sup>1</sup>. Ilość kumulującego się w śródmiąższu i pęcherzykach płucnych płynu zależy również od przepuszczalności bariery pęcherzykowo-śródbłonkowej oraz naturalnych mechanizmów reabsorpcji płynu, w tym: drenażu przez układ limfatyczny, przepływu płynu do śródpiersia, jam opłucnej czy aktywnego transportu płynu przez pneumocyty poza pęcherzyk płucny<sup>1</sup>. Klinicznie istotnymi patomechanizmami odpowiedzialnymi za rozwój obrzęku płuc są:

- a) wzrost gradientu ciśnień hydrostatycznych między naczyniami a przestrzenią pozanacyniową płuc,
- b) zwiększona przepuszczalność bariery pęcherzykowo-śródbłonkowej wskutek jej uszkodzenia<sup>1</sup>.

Wzrost transmuralnego gradientu ciśnień może być skutkiem wzrostu ciśnienia hydrostatycznego naczyń płucnych (obrzęk „wysokociśnieniowy”), spadku ciśnienia hydrostatycznego przestrzeni okołonacyniowej (obrzęk wywołany ujemnym ciśnieniem) lub obu procesów naraz<sup>1</sup>. Ze względu na to, że najczęstszą przyczyną obrzęku „wysokociśnieniowego” jest lewokomorowa niewydolność serca (HF, *heart failure*), jest on często nazywany kardiogenym (CPE, *cardiogenic pulmonary edema*)<sup>1</sup>. Z kolei do niekardiogenych przyczyn obrzęku płuc z wysokim gradientem zaliczamy m.in. przewodnienie o dowolnej etiologii, ale też całą grupę poobturacyjnych obrzęków płuc, w których, w przeciwieństwie do wyżej wymienionych, obserwowany jest przede wszystkim zwiększający się gradient spadku ciśnienia w przestrzeni okołonacyniowej<sup>1</sup>. Do obrzęków wywołanych ujemnym ciśnieniem zaliczamy te, które stwierdza się w czasie lub po ustąpieniu np. stanu astmatycznego czy obrzęku krtani, ale też po zatkanie rurki intubacyjnej, aspiracji ciała obcego czy zagardleniu<sup>1</sup>.

W przeciwieństwie do obrzęku płuc wynikającego ze wzrostu gradientu ciśnień uszkodzenie bariery pęcherzykowo-włośniczkowej prowadzi do gromadzenia się w przestrzeni śródmiąższowej nie tylko płynu, ale także białek osocza<sup>1</sup>. Zaburza to przeciwdziałającą napływowi płynu do przestrzeni pozanacyniowej płuca różnicę ciśnień onkotycznych, co sprawia, że nawet fizjologiczna różnica ciśnień hydrostatycznych jest wystarczająca dla rozwoju obrzęku płuc<sup>1</sup>. Powyższe, wraz z uszkodzeniem pneumocytów odpowiedzialnych za aktywne przeciwdziałanie napływowi płynu do pęcherzyka płucnego, tłumaczy klinicznie ostry przebieg tego typu obrzęku z wczesnym, w porównaniu do CPE, napływem płynu do pęcherzyków płucnych<sup>1</sup>. Typowym przedstawicielem tej grupy obrzęków płuc jest zespół ostrej niewydolności oddychania (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*), który może rozwinąć się w odpowiedzi na zapalenie płuc, sepsę, zachłyst treści żołądkowej czy uraz wielonarządowy<sup>2</sup>. Pomniejszymi czynnikami mającymi wpływ na kumulację płynu w przestrzeni pozanacyniowej płuc są upośledzenie spływu chłonki czy hipoalbuminemia – ich znaczenie kliniczne ogranicza się do nasilania wyżej omówionych procesów lub obniżenia progu ich wystąpienia, co zostało dobrze udokumentowane w przypadku hipoalbuminemii<sup>3,4</sup>. Przykładowo wzrost osrodkowego ciśnienia żylnego, występujący zarówno w zaostrzeniu HF, jak i ARDS, zmniejsza przepływ chłonki przez przewód piersiowy, co z kolei odbija się na jej drenażu z śródmiąższu płuca<sup>3</sup>. Warto jednak podkreślić, że możliwości adaptacyjne układu limfatycznego umożliwiają mu zwiększenie przepływu odprowadzanej chłonki, gdy ciśnienia w lewym przedsionku rosną stopniowo<sup>3</sup>. Spływ chłonki może również zostać upośledzony, gdy u pacjenta z chorobą nowotworową rozwija się *lymphangiosis carcinomatosa*, tj. rozsiew komórek nowotworowych w obrębie naczyń chłonnych płuc i sąsiadującego z nimi śródmiąższu – dochodzi wówczas do lokalnego gromadzenia się płynu w dotkniętym chorobą obszarze płuca<sup>5</sup>. Różnicowanie między powyższymi jest niezwykle istotne klinicznie, gdyż poszczególne stany kliniczne wymagają często skrajnie odmiennego postępowania. W poniższych rozdziałach zostaną one szczegółowo omówione. Szczególna uwaga zostanie poświęcona odmiennościom w leczeniu i obrazie klinicznym.

## Kardiogeny obrzęk płuc

Kardiogeny obrzęk płuc (CPE, *cardiogenic pulmonary oedema*) jest najczęstszą manifestacją kliniczną ostrej niewydolności serca (AHF, *acute heart failure*) lub zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca (CHF, *chronic heart failure*)<sup>38,39</sup>. Oznacza to, że CPE może wystąpić w wyjściowo zdrowym sercu, a także dotyczyć chorych z już rozpoznaną HF, bez względu na frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricle ejection fraction*), tj. bez względu na to, czy jest ona obniżona (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*), zachowana (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) czy też łagodnie obniżona (HFmrEF, *heart failure with mildly reduced ejection fraction*). Bez względu na postać HF warunkiem jej rozpoznania jako przyczyny obrzęku płuc jest obecność objawów podmiotowych, którym mogą towarzyszyć typowe objawy przedmiotowe<sup>12</sup>. Powyższe, wraz z obniżeniem LVEF <40%, pozwalają na rozpoznanie HFrEF<sup>12</sup>. W odniesieniu do HFmrEF oraz HFpEF liczba kryteriów jest większa. Poza obecnością typowych objawów muszą być spełnione takie warunki, jak: wzrost stężenia peptydów natriuretycznych i zmiany strukturalne serca obejmujące jedno z dwóch:

- a) przerost mięśnia lewej komory i/lub powiększenie lewego przedsionka,
- b) stwierdzenie cech dysfunkcji rozkurczowej lewej komory<sup>12</sup>.

Należy podkreślić, że HFmrEF oraz HFpEF różnicuje poziom LVEF, tj. w granicach 40–49% dla HFmrEF oraz  $\geq 50\%$  w HFpEF.

Do przyczyn CPE w przebiegu HFrEF zalicza się m.in. ostre zespoły wieńcowe (ACS, *acute coronary syndrome*), w przebiegu których może dochodzić do nagłego i istotnego obniżenia LVEF. Niemniej CPE może wystąpić także podczas dekomensacji przewlekłej HFrEF będącej skutkiem np. kardiomiopatii rozstrzeniowej. Zdarza się też, że wyjściowym problemem u chorych z HFrEF jest wada zastawkowa, np. stenoza aortalna, która, w odpowiednich warunkach, np. w przypadku wystąpienia napadu szybkiego migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), może doprowadzić do rozwoju CPE. Podobnie jak HFrEF, także HFpEF, wnikająca się okresowo CPE, może być wynikiem zarówno pierwotnej, jak i wtórnej choroby serca. Wtórny HFpEF stwierdza się np. u pacjentów ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (HTN, *hypertension*) czy w przypadku naciekania mięśnia sercowego np. w przebiegu amyloidozy. Z kolei HFpEF w przebiegu pierwotnych chorób serca obserwujemy zarówno w kardiomiopatii restrykcyjnej np. po leczeniu antracyklinami, jak też w dziedzicznej kardiomiopatii przerostowej<sup>21</sup>. Ponadto CPE u chorych z HFpEF może wynikać nie tyle z zaburzeń relaksacji mięśnia lewej komory, co z nieprawidłowego ciśnienia napełniania lewej komory, czego sztandarowym przykładem jest spotykana coraz rzadziej poreumatyczna stenoza mitralna<sup>11</sup>. Na podstawie danych rejestrowych *Italian Network of Heart Failure Outcome* wiadomo, że spośród 5610 pacjentów z AHF 43% prezentowało objawy HF *de novo*, podczas gdy pozostałe incydenty sklasyfikowane zostały jako zdekomensowana CHF. Ponadto CPE stwierdzono u 27% chorych, wstrząs kardiogeny u 2,3%, prawokomorową HF u 8,8%, AHF w przebiegu ACS u 12,9%, podczas gdy HTN było przyczyną 5,1% epizodów<sup>38,39</sup>. Choć klasyfikacja AHF od czasu publikacji uległa zmianie, dane te dają pewien wgląd w etiopatogenetyczny profil AHF z dużym odsetkiem pacjentów prezentujących objawy obrzęku płuc. W patofizjologii CPE ważną rolę odgrywa bierne przenoszenie podniesionych ciśnień napełniania lewej komory wstecz: do lewego przedsionka oraz naczyń płucnych, w tym kapilar (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*)<sup>9,12,17</sup>. Wzrost PCWP prowadzi do wynaczniania się płynu do przestrzeni śródmiąższowej, a w kolejnym etapie do pęcherzyków płucnych<sup>1</sup>. Krytyczną wartość PCWP szacuje się na >28mmHg, niemniej w szczególnych sytuacjach, np. głębokiej hipoalbuminemii, wartość ta może być niższa<sup>11,18,25</sup>. W sytuacji gdy PCWP wzrasta stopniowo, śródmiąższ płuca, a szczególnie pęcherzyki płucne, są chronione przed rozwojem CPE kilkoma mechanizmami kompensacyjnymi, do których należą:



- a) duża podatność śródmiąższu płuc umożliwiająca zwiększenie jego objętości bez istotnego wzrostu ciśnienia hydrostatycznego;
- b) niższe niż osoczowe stężenie białek w przestrzeni śródmiąższowej zabezpieczające przeciwdziałający gradientowi hydrostatycznemu kierunek gradientu onkotycznego; należy tu podkreślić, że warunkiem sprawności tego mechanizmu kompensacyjnego jest sprawna bariera pęcherzykowo-włośniczkowa, niedopuszczająca do nadmiernego napływu białek do przestrzeni śródmiąższowej, a co za tym idzie, doprowadzająca do zwiększania się gradientu onkotycznego, gdy napływ płynu jest większy niż fizjologiczny;
- c) drenaż płynu i białek z przestrzeni śródmiąższowej przez układ limfatyczny;
- d) aktywny transport płynu z przestrzeni śródmiąższowej do śródmiąższu<sup>1,6,8</sup>.

W sytuacji nagłego wzrostu PCWP, np. w ostrej niedomykalności mitralnej, będącej jednym z mechanicznych powikłań zawału serca, gwałtowny charakter zmian zachodzących w płucnym układzie krążenia uniemożliwia skuteczną ich kompensację. Prowadzi to do szybkiego rozwoju ciężkiego CPE opornego na standardowe postępowanie farmakologiczne. Szczególnie dotyczy to osób, u których wzrost PCWP rozwija się *de novo*. Stopniowe i przewlekłe podwyższenie PCWP umożliwia bowiem reakcję naturalnych mechanizmów kompensacyjnych. Dotyczy to zwłaszcza układu limfatycznego, który może wielokrotnie zwiększyć drenaż przestrzeni śródmiąższowej płuc<sup>11</sup>. Inną przyczyną oporności CPE na standardowe leczenie może być nakładające się uszkodzenie bariery pęcherzykowo-włośniczkowej<sup>10,14,22</sup>.

Bez względu na to, czy obrzęk płuc jest wywołany wzrostem ciśnienia hydrostatycznego, czy też pierwotnym uszkodzeniem bariery pęcherzykowo-włośniczkowej, kolejność gromadzenia się płynu w płucach jest taka sama i składa się z trzech faz:

- 1) wzrost ilości płynu w przestrzeni okołokapilarnej, któremu przeciwdziałają: drenaż przez układ limfatyczny oraz, w przypadku sprawnej bariery pęcherzykowo-włośniczkowej, gradient onkotyczny;
- 2) przełamanie powyższej kompensacji skutkuje gromadzeniem się płynu w bardziej podatnej przestrzeni otaczającej oskrzeliki, tętniczki oraz żyłki;
- 3) przekroczenie granic objętościowych podatnej części przestrzeni śródmiąższowej i wydolności aktywnego, odpęcherzykowego transportu płynu skutkuje jego gromadzeniem się w świetle pęcherzyków płucnych<sup>11</sup>;
- 4) obecność płynu w pęcherzykach płucnych wpływa z kolei na zmianę właściwości surfaktantu, co prowadzi do wzrostu napięcia powierzchniowego i sprzyja rozszerzaniu się obszarów niedodmy, dodatkowo upośledzając wymianę gazową<sup>10,29</sup>.

Przyczyna wzrostu PCWP może mieć charakter redystrybucyjny, gdy skutek nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) dochodzi zarówno do wzrostu powrotu żylnego, tj. *preload*, jak i wzrostu *afterload* (tzw. typ naczyńowy). Ponadto obrzęk płuc może wynikać nie tylko z przewodnienia o etiologii kardiogennej (tzw. typ sercowy CPE), ale i niekardiogennej, jak w ciężkiej niewydolności nerek. W związku z powyższym w typie redystrybucyjnym CPE ważną rolę odgrywa leczenie wazodylatacyjne, podczas gdy w typie sercowym farmakoterapia diuretykami. W praktyce jednak oba mechanizmy zwykle współistnieją, w różnych proporcjach, a rodzaj i intensywność stosowanej terapii opiera się na obrazie klinicznym, w którym ważną rolę odgrywa wyjściowa wartość BP<sup>40</sup>.

Z kolei aby zrozumieć manifestacje kliniczne procesów hemodynamicznych będących przyczyną CPE, warto sięgnąć do klasyfikacji AHF Forrestera, w której CPE dotyczy pacjentów o charakterystyce „mokry”<sup>17</sup>. Pacjent z grupy „ciepły-mokry” zgłaszać będzie m.in.: duszność typu *orthopnoe*, napadową duszność nocną, czasem ze świstami, rzadziej nocny kaszel. W badaniu przedmiotowym stwierdzić można trzeszczenia nad polami płucnymi, cechy płynu w jamach opłucnowych

czy rytm cwałowy. Obecne mogą być także objawy tzw. zastoju obwodowego, z czego do bardziej specyficznych dla HF zalicza się: obustronne, nadmierne wypełnienie żył szyjnych i objaw wątrobowo-szyjny; z kolei do mniej specyficznych należą: obrzęki obwodowe, hepatomegalia czy wodobrzusze. Jeśli w przebiegu HF dojdzie do spadku rzutu i rozwoju hipoperfuzji obwodowej, następuje zmiana profilu hemodynamicznego pacjenta na „zimny-mokry”. Stwierdzamy wówczas: oziębienie i potliwość dystalnych części kończyn, skąpomocz, niskie ciśnienie tętna, ale także objawy z ośrodkowego układu nerwowego, jak: splątanie, zawroty głowy czy oddech Cheyne’a-Stokesa<sup>12</sup>. Szacuje się, że pacjenci z opisanych powyżej dwóch grup hemodynamicznych, tzn. „ciepły-mokry” oraz „zimny-mokry”, stanowią łącznie około 95% chorych z AHF<sup>12</sup>. Na podstawie badań ADHERE, OPTIMIZE-HF, EuroHeart Failure wiadomo, że główną przyczyną dekompensacji CHF jest przewodnienie, rzadziej zmniejszenie rzutu serca<sup>22-24</sup>.

Poza oceną profilu hemodynamicznego istotne znaczenie we wczesnej ocenie chorego na CPE ma także identyfikacja chorób współistniejących oraz stratyfikacja ryzyka<sup>20,28</sup>. Z jednej strony może to pomóc w lepszym ukierunkowaniu farmakoterapii, z drugiej wyłonić kandydatów, którzy najlepiej skorzystają z wczesnych form intensywnego leczenia.

Na wstępnym etapie opieki nad pacjentem z CPE przydatne mogą być przyłóżkowe testy oznaczające stężenie peptydów natriuretycznych, a także badanie ultrasonograficzne wg protokołu BLUE (*bedside lung ultrasound in emergency*), które cechuje się trafnością w różnicowaniu przyczyn ostrej duszności w warunkach izby przyjęć wynoszącą 90,3% i dobrze koreluje ze zmianami stwierdzanymi w TK (CT, *computed tomography*) płuc<sup>33-35</sup>. Prawidłowe wczesne rozpoznanie przyczyn nagłej duszności skutkuje szybkim rozpoczęciem adekwatnej terapii, wiąże się bowiem ze zmniejszeniem umieralności wewnątrzszpitalnej oraz skróceniem czasu hospitalizacji<sup>30-32</sup>. Warunkiem stabilizacji pacjenta z rozpoznaniem CPE jest podjęcie pilnych działań leczniczych, obejmujących farmakoterapię, wspomaganie oddechu, a w niektórych przypadkach także procedury inwazyjne – przeszkrone lub chirurgiczne. W aktualnych zaleceniach *European Society of Cardiology* (ESC) proponuje się podejście terapeutyczne oparte na ww. klasyfikacji Forrestera<sup>12</sup>. U pacjenta o charakterystyce „ciepły-mokry”, z prawidłowym lub podwyższonym BP, postępowanie uzależnione będzie od etiologii obrzęku płuc. W tzw. typie naczyniowym, związanym z redystrybucją płynów, w którym dominuje wysokie BP, postępowanie opierać się będzie na redukcji *preload* i *afterload*. Typowo osiąga się to za pomocą wazodylatorów stosowanych dożylnie w połączeniu z diuretykami. Zwykle jako wazodylator stosowana jest nitrogliceryna w ciągłym wlewie dożylnym. Z kolei w tzw. typie sercowym podstawą leczenia są leki diuretyczne. Niemniej, z uwagi na towarzyszący przewodnieniu zwiększony poziom *preload*, może być konieczne włączenie leków wazodylacyjnych, a w przypadku oporności na diuretyki – zastosowanie ultrafiltracji. Do kryteriów klinicznych i biochemicznych mogących wskazywać na konieczność rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego u osób z opornym przewodnieniem należą: skąpomocz niereagujący na uzupełnianie płynów, ciężka hiperkaliemia ( $K^+ >6,5$  mmol/l), ciężka kwasica (pH <7,2), stężenie mocznika >150 mg/dl oraz stężenie kreatyniny >3,4 mg/dl<sup>12</sup>. U pacjenta „zimny-mokry” postępowanie uzależnione będzie od wysokości BP. W przypadku gdy skurczowe BP  $\geq 90$  mmHg, postępowanie farmakologiczne obejmuje lek wazodylacyjny, moczopędny, a w przypadku utrzymywania się lub nawracania objawów lek inotropowo (+), przy czym w pierwszej kolejności zaleca się dobutaminę, przed dopaminą<sup>12</sup>. W wybranych przypadkach zastosowanie znajduje lewosimendan oraz inhibitory fosfodiesterazy III<sup>12</sup>. Z kolei gdy skurczowe BP <90 mmHg, a przyczyną hipotonii nie jest odwodnienie, w pierwszej kolejności należy włączyć lek inotropowo (+). Jeśli mimo podaży dobutaminy lub dopaminy objawy hipoperfuzji utrzymują się lub skurczowe BP nie wzrosło  $\geq 90$  mm Hg, należy rozważyć dołączenie leku naczynioskurczowego, przy czym noradrenalina jest w tym wskazaniu bardziej zalecana niż dopamina. Jeśli leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne, należy rozważyć mechaniczne wspomaganie krążenia<sup>12</sup>. Dopiero po korekcji perfuzji tkankowej można

dołączyć lek moczopędny, choć, szczególnie u osób z ostrym uszkodzeniem nerek, konieczne może okazać się włączenie ultrafiltracji<sup>12</sup>.

Rutynowe stosowanie opioidów w AHF z towarzyszącym pobudzeniem lub dusznością nie jest zalecane z uwagi na doniesienia o wzroście śmiertelności u chorych na AHF otrzymujących morfinę<sup>36</sup>. Zaleca się więc indywidualizację wskazań do stosowania tego leku, zwracając uwagę na jego terapeutyczny potencjał u pacjentów z ciężką dusznością i/lub AHF, ale bez hipoksemii może powodować skurcz naczyń oraz obniżać rzut serca i z tego powodu nie jest zalecane<sup>12,26</sup>.

W niektórych przypadkach CPE konieczne jest wsparcie wymiany gazowej CPAP (*continuous positive airway pressure*) lub nieinwazyjną wentylacją mechaniczną (NIV, *noninvasive ventilation*) w trybie BiPAP (*bilevel positive airway pressure*). Prócz korzystnego wpływu na wymianę gazową poprzez rekrutację pęcherzyków zarówno CPAP, jak i BiPAP, zmniejszają *preload* (prawej i lewej komory) oraz *afterload* (lewej komory). Ze względu na udowodniony wpływ na spadek częstości intubacji i spadek śmiertelności oba zalecane są już w opiece przedszpitalnej. Wskazaniami do terapii CPAP/BiPAP są: częstość oddychania >25/min i SpO<sub>2</sub> <90%. Niemniej zalecana jest ostrożność u pacjentów z skurczowym BP <85 mmHg<sup>10,27</sup>.

Równoległe z leczeniem objawowym wskazana jest pilna diagnostyka różnicowa potencjalnych przyczyn dekompensacji stanu pacjenta i ich leczenie, omówione w tabelach 1 i 2.

Część chorych na CPE wymaga zastosowania metod mechanicznego wspomaganie krążenia, co należy uwzględnić w fazie postępowania przedszpitalnego na etapie wyboru miejsca hospitalizacji.

**Tabela 1.** Diagnostyka ostrej niewydolności serca (zmodyfikowano na podstawie<sup>16</sup>)

Element diagnostyki	Przydatność w ocenie chorego z podejrzeniem kardiogenego obrzęku płuc
Wywiad	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wywiad CHF – najbardziej specyficzny dla CPE</li> </ul>
Badanie przedmiotowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>S3 – najwyższa dodatnia wartość predykcyjna dla AHF</li> <li>Kontakt słowno-logiczny – zaburzony w przypadku hipoperfuzji narządowej</li> <li>Obiektywizacja nasilenia duszności (częstość oddechów, <i>orthopnoe</i>, wysiłek oddechowy, nasilenie hipoksji)</li> </ul>
Skurczowe BP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kluczowy element badania przedmiotowego wpływający na stratyfikację ryzyka oraz postępowanie z pacjentem</li> </ul>
Temperatura ciała	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identyfikacja infekcji jako potencjalnego czynnika spustowego zaostrzenia CHF</li> <li>Niska temperatura w przypadku hipoperfuzji</li> </ul>
Diureza	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorowanie hipoperfuzji narządowej towarzyszącej HF</li> </ul>
RTG klatki piersiowej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnostyka różnicowa duszności</li> </ul>
EKG	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ustalenie czynnika dekompensującego CHF (np. AF) czy też wywołującego AHF <i>de novo</i> (np. ACS)</li> <li>Silna ujemna wartość predykcyjna – prawdopodobieństwo AHF w przypadku prawidłowego EKG wynosi zaledwie 2%</li> </ul>
BNP, NT-proBNP, MR-proANP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnostyka różnicowa duszności</li> <li>Korelacja z ciśnieniem napełniania lewej komory i napięciem ścian komór</li> <li>Wyższe wartości u pacjentów z niewydolnością nerek, zatorowością płucną, nadciśnieniem płucnym oraz u osób starszych i prawdopodobnie kobiet</li> <li>Obniżona wartość u osób otyłych oraz u pacjentów z niską LVEF</li> <li>W HFpEF wartości peptydów niższe (brak jak dotąd punktu odcięcia dla peptydów natriuretycznych w tej grupie chorych)</li> <li>UWAGA: W czasie stosowania inhibitora neprylizyny obserwuje się wzrost BNP!</li> </ul>

Inne badania laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatynina, BUN: ocena funkcji nerek, dostosowanie dawek leków, ocena przed kwalifikacją do badań obrazowych z użyciem kontrastu</li> <li>• Morfologia krwi obwodowej: stężenie Hb (niedokrwistość jako przyczyna AHF, wpływ na rokowanie), WBC (zakażenie jako przyczyna AHF), PLT (ocena liczby przed ewentualnymi zabiegami inwazyjnymi)</li> <li>• Elektrolity: ryzyko zaburzeń rytmu serca (hipokaliemia, hipomagnezemia), przyczyna skąpej diurezy (hiponatremia), przyczyna AHF (hipokalcemia), modyfikacja dawek lub odstawienie leków (hiperkaliemia)</li> <li>• Troponina (ACS lub przyczyny pozasercowe): diagnostyka różnicowa, ocena wskazań do rewaskularyzacji</li> <li>• D-dimer: diagnostyka różnicowa duszności</li> <li>• Gazometria tętnicza: zalecana u pacjentów, u których nie jest możliwa wiarygodna, przeskórna ocena SpO<sub>2</sub> oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka hiperkapnii</li> </ul>
Echokardiografia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konieczna w przypadku niestabilności hemodynamicznej</li> <li>• W pozostałych przypadkach badanie można odroczyć do momentu wstępnej stabilizacji chorego • Diagnostyka etiologii obrzęku płuc</li> <li>• Ocena pod kątem przewodnienia (np. szerokość i zapadalność IVC)</li> </ul>
Ultrasonografia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena mięszu płucnego pod kątem obecności linii B – dodatnia korelacja z PCWP i ilością pozanaczyniowego płynu w mięszu płucnym</li> <li>• Ocena jam opłucnowych pod kątem obecności płynu oraz mięszu płucnego pod kątem obecności obszarów konsolidacji</li> <li>• Ocena IVC (szerokość i zapadalność)</li> <li>• Ocena pod kątem obecności wodobrzusza</li> </ul>

ACS (*acute coronary syndrome*) – ostry zespół wieńcowy, AHF (*acute heart failure*) – ostra niewydolność serca, AF (*atrial fibrillation*) – migotanie przedsionków, BNP (*B-type natriuretic peptide*) – peptyd natriuretyczny typu B, BP (*blood pressure*) – ciśnienie tętnicze krwi, BUN (*blood urea nitrogen*) – azot mocznika we krwi, CHF (*chronic heart failure*) – przewlekła niewydolność serca, CPE (*cardiogenic pulmonary oedema*) – kardiogeny obrzęk płuc, Hb (*hemoglobin*) – hemoglobina, HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) – niewydolność serca z zachowaną funkcją skurczową lewej komory, IVC (*inferior vena cava*) – żyła główna dolna, LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory, MR-proANP (*mid-regional pro-atrial natriuretic peptide*) – środkowo-regionalny przedsionkowy propeptyd natriuretyczny, NT-proBNP (*N-terminal type B natriuretic propeptide*) – N-końcowy fragment cząsteczki prekursorowej BNP, PCWP (*pulmonary capillary wedge pressure*) – ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych, PLT (*platelets*) – płytki krwi, S3 (*third heart sound*) – trzeci ton serca, WBC (*white blood count*) – poziom leukocytów

**Tabela 2.** Leczenie przyczynowe obrzęku płuc, zmodyfikowano na podstawie<sup>16</sup>

Przyczyna obrzęku płuc	Postępowanie przyczynowe
Ostry zespół wieńcowy	Pilna rewaskularyzacja (PCI, CABG), w wybranych przypadkach MCS (IABP)*
Mechaniczne powikłania zawału serca (ostra MR, VSR, FWR)	Wspomaganie krążenia, kwalifikacja do leczenia przezskórnego (VSR) lub kardiologicznego (VSR, FWR, ostra MR), mechaniczne wspomaganie krążenia (IABP)
Ostra zakrzepica protezy zastawkowej	Pilna kwalifikacja do leczenia kardiologicznego
Ostra niedomykalność aortalna w przebiegu rozwarstwienia aorty (Stanford A)	Pilna kwalifikacja do leczenia chirurgicznego
Zaburzenia rytmu (AF z szybką odpowiedzią komór, VT)	Kardiowersja, leki antyarytmiczne, korekcja zaburzeń elektrolitowych, zaburzeń tarczycy
Burza elektryczna	Kardiowersja, leki antyarytmiczne, sedacja, kwalifikacja do ablacji substratu arytmii
Bradykardia	Czasowa stymulacja przezskórna, kwalifikacja do implantacji stymulatora serca
Kardiomiopatia tako-tsubo	Usunięcie/złagodzenie oddziaływania stresora, o ile nadal występuje; identyfikacja mechanizmu wystąpienia obrzęku płuc (spadek LVEF/LVOTO/MR)

Zapalenie mięśnia sercowego	MCS (IABP, ECMO, LVAD)
Kardiomiopatia połogowa	Decyzja o wcześniejszym rozwiązaniu ciąży, mechaniczne wspomaganie krążenia (IABP, ECMO, LVAD)

\* Na podstawie wyników badania IABP-SHOCK II zwraca się uwagę na ograniczenia IABP u chorych z ostrym zespołem wieńcowym<sup>27</sup>.

AF (*atrial fibrillation*) – migotanie przedsionków, CABG (*coronary artery bypass grafting*) – pomostowanie aortalno-wieńcowe, ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) – pozautrojowe utlenowanie krwi, FWR (*free wall rupture*) – pęknięcie wolnej ściany lewej komory, IABP (*intra-aortic balloon pump*) – kontrapulsacja wewnątrzaoortana, LVAD (*left ventricular assist device*) – urządzenie wspomagające pracę lewej komory, LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory, LVOTO (*left ventricular outflow tract obstruction*) – zawężanie drogi odpływu lewej komory, MCS (*mechanical cardiac support*) – mechaniczne wspomaganie krążenia, MR (*mitral regurgitation*) – niedomykalność zastawki mitralnej, PCI (*percutaneous coronary intervention*) – przeszczepna interwencja wieńcowa, VSR (*ventricular septum rupture*) – pęknięcie przegrody międzykomorowej, VT (*ventricular tachycardia*) – częstoskurcz komorowy

## Zespół ostrej niewydolności oddychania

Zespół ostrej niewydolności oddychania (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) jest zespołem klinicznym, charakteryzującym się, wedle definicji berlińskiej, wystąpieniem lub nasileniem niewydolności oddychania, których nie można wytłumaczyć HF lub przewodnieniem<sup>1</sup>. Rozpoznanie można postawić u pacjenta, który w ciągu poprzedzającego tygodnia był narażony na znany czynnik spustowy ARDS, po zadziałaniu którego, w badaniach obrazowych klatki piersiowej, stwierdzono rozwój obustronnych zagęszczeń, które nie są wynikiem obecności płynu w jamach opłucnowych, niedodmy lub guzków w płucach. Warto podkreślić, że, wedle definicji berlińskiej ARDS rozpoznać można tylko wtedy, gdy wskaźnik oksigenacji, tj.  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , jest mniejszy niż 300, a jego pomiar odbywa się przy PEEP (*positive end-expiratory pressure*), EPAP (*expiratory positive airway pressure*) czy CPAP równym lub większym 5 cm  $\text{H}_2\text{O}$ <sup>1</sup>.

Dużym problemem pozostaje niska rozpoznawalność ARDS wynikająca z jego złożonej i podlegającej częstym zmianom definicji oraz braku specyficznych metod diagnostycznych<sup>2,3</sup>. Zwraca tu uwagę obserwacyjne badanie epidemiologiczne LUNG SAFE, w którym przeszkoleni klinicyści z 459 OIOM-ów z 50 krajów nie rozpoznali aż 40% przypadków ARDS, które dopiero po powtórnej, niezależnej ocenie zostały włączone do analiz<sup>4</sup>. Nie dziwią więc bardzo rozbieżne wyniki badań epidemiologicznych, w których ARDS, w zależności od kraju, występuje od 10 do 79 razy na 100 tys. pacjentolat. Niemniej na tak duże rozbieżności wpływ mają też lokalne wytyczne przyjęte na OIOM czy dostępność łóżek intensywnej terapii<sup>2</sup>. Za klasyczny obraz histopatologiczny ARDS uznaje się obraz rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych (DAD, *diffuse alveolar damage*), który może przebiegać w trzech fazach: wysiękowej, proliferacyjnej i włóknistej<sup>5,6</sup>. W fazie wysiękowej, będącej bezpośrednim skutkiem niekontrolowanej odpowiedzi zapalnej na uraz nabłonka pęcherzyków i śródbłonka naczyń pęcherzykowych, stwierdza się m.in: obrzęk pęcherzyków i śródmiaższu płucnego z uszkodzenia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej, krwawienie do pęcherzyków oraz ich zapadanie się wskutek zmniejszenia wytwarzania surfaktantu<sup>5,7</sup>. W kolejnej fazie, proliferacyjnej, obserwowane są procesy naprawcze: namnażanie się komórek nabłonka pęcherzykowego, częściowa reabsorpcja obrzęku, naciek komórek zapalnych oraz odkładających włókien fibroblastów<sup>2,6</sup>. Charakterystycznym znaleziskiem histopatologicznym w fazie proliferacyjnej są błony hialinowe – wypełniająca pęcherzyki płucne masa złożona z osoczowych białek, włókniaka oraz szczątków komórkowych<sup>6</sup>. Faza proliferacyjna może powikłać się przejściem w fazę włóknistą, w której obserwuje się różnego stopnia włóknienie śródmiaższu płucnego, mogące w obrazie mikroskopowym przypominać UIP (*usual interstitial pneumonia*) czy NSIP (*non-specific interstitial pneumonia*) lub rzadziej, powodujące jego rozedmową przebudowę<sup>6</sup>. Zgodnie z wynikami badań autopsyjnych

do 55% pacjentów z klinicznym rozpoznaniem ARDS nie ma stwierdzanego pełnoobjawowego DAD<sup>8-10</sup>. Drugim po DAD pod względem częstości znaleziskiem histopatologicznym u pacjentów z ARDS jest zapalenie płuc<sup>9,10</sup>. Należy podkreślić, że część ekspertów zaangażowanych w sformułowanie definicji berlińskiej uważa, iż zarówno histopatologiczny obraz zapalenia płuc, jak i niekardiogenne obrzęki płuc, bez cech DAD, pozwalają na rozpoznanie ARDS, jeśli kryteria kliniczne są spełnione<sup>1</sup>. Niska specyficzność kryteriów berlińskich dla DAD nie zmienia faktu, iż badania prospektywne pozytywnie zwalidowały ich wartość prognostyczną<sup>4</sup>. Ponadto częstość wykrywanego w badaniach autopsyjnych DAD spada, co może wiązać się z coraz powszechniej stosowaną wentylacją niskimi ciśnieniami (LTV, *low tidal volume*) i mniejszą częstością respiratorowego uszkodzenia płuc (VILI, *ventilator induced lung injury*)<sup>5</sup>. Utożsamianie ARDS i DAD nie wydaje się więc być uzasadnione<sup>11</sup>. Należy zaznaczyć, że ARDS może reprezentować spektrum zaburzeń, na które składają się różnego stopnia: uszkodzenie nabłonków naczyń włosowatych i pęcherzyków płucnych, zmiany przepuszczalności bariery pęcherzykowo-włośniczkowej, napływ wody do przestrzeni pozanaczyniowej<sup>6</sup>. W takim ujęciu nie dziwi korelacja między stwierdzeniem DAD a większą śmiertelnością i gorszymi parametrami wentylacji w przebiegu ARDS<sup>11</sup>.

Typowe czynniki spustowe ARDS można podzielić na płucne oraz pozapłucne. Do płucnych zalicza się: zapalenia płuc, zachłyst treścią żołądkową, narażenie na toksyczne gazy, oparzenie inhalacyjne, stłuczenie płuca, przytopenie i zapalenia naczyń płucnych<sup>1</sup>. Z kolei do pozapłucnych zaliczamy: sepsę, uraz wielonarządowy, rozległe oparzenia, ostre zapalenie trzustki, wstrząs niekardiogeny, reakcje polekowe i zatrucia lekami oraz wielokrotne przetoczenia preparatów krwiopochodnych<sup>1</sup>. Warto zwrócić uwagę, że przy tak licznych czynnikach ryzyka ARDS, aż 85% przypadków jest wywołane zaledwie trzema: zapaleniem płuc, zachłystem treścią żołądkową oraz sepsą<sup>5</sup>. Należy ponadto podkreślić, iż znany czynnik spustowy ARDS, np. leki czy zapalenie naczyń płucnych, może wywołać nie tylko odpowiadający ARDS DAD, ale także inne patologie płuc, przypominające ARDS, takie jak: rozlane krwawienie pęcherzykowe (DAH, *diffuse alveolar hemorrhage*), ostre eozynofilowe zapalenie płuc (AEP, *acute eosinophilic pneumonia*) lub organizujące się zapalenie płuc (OP, *organising pneumonia*).

Różnorodna etiologia ARDS przekłada się na zróżnicowany obraz kliniczny. Niemniej objawy kliniczne samego ARDS nie różnią się istotnie od występujących w innym obrzęku płuc<sup>6</sup>. Pacjenci zgłaszają kaszel, czasem z odkrztuszaniem pianistej czy podbarwionej krwiście śluzowej wydzieliny i duszność, od wysiłkowej aż do spoczynkowej. Widoczne są *tachypnoe*, *orthopnoe* czy *sinica*<sup>6</sup>. Nad polami płucnymi można wysłuchać trzeszczenia, rżżenia oraz świsty<sup>6</sup>. Wystąpienie niewydolności oddychania u pacjenta ze znanym czynnikiem ryzyka ARDS powinno przełożyć się na odpowiednią diagnostykę różnicową, uwzględniającą jej mnogie przyczyny. Niewątpliwie ARDS wymaga szczególnego różnicowania (tabela 3).

**Tabela 3.** Różnicowanie ARDS z najczęstszymi chorobami o podobnym przebiegu<sup>5,12,13</sup>

- CPE
- DAH
- Rozsiane śródmiąższowe choroby płuc (DPLD), do których zalicza się m.in. OP czy AEP
- Zajęcie płuc w przebiegu chorób tkanki łącznej, np. w zespole antysyntetazowym
- Zajęcie płuc w przebiegu zapaleń naczyń
- Choroby nowotworowe – szczególnie chłoniaki, *lymphangitis carcinomatosa* i rozsiew nowotworowych guzów litych do płuc, zwłaszcza gruczolowy rak płuc

AEP (*acute eosinophilic pneumonia*) – ostre eozynofilowe zapalenie płuc, CPE (*cardiogenic pulmonary oedema*) – kardiogeny obrzęk płuc, DAH (*diffuse alveolar hemorrhage*) – rozlane krwawienie pęcherzykowe, DPLD (*diffuse parenchymal lung diseases*) – rozsiane śródmiąższowe choroby płuc, OP (*organising pneumonia*) – organizujące się zapalenie płuc

To, co odróżnia powyższe patologie od ARDS, to przede wszystkim okres, w którym rozwinęła się ostra niewydolność oddychania bądź nasiliła się przewlekła niewydolność oddychania, przekraczający tydzień – ARDS rozwija się gwałtownie, najczęściej w ciągu 72 godzin od zadziałania czynnika sprawczego<sup>5,12</sup>. Na klasycznie porównywany do ARDS CPE może wskazywać wywiad w kierunku chorób serca, wsparty znaleziskami w badaniu przedmiotowym, omówionymi w poprzednim podrozdziale. Niemniej, jak podkreślają autorzy definicji berlińskiej, ARDS oraz podwyższone ciśnienie w lewym przedsionku często współistnieją, dysfunkcja lewej komory jest powszechna u pacjentów z ARDS, szczególnie tym wywołanym sepsą, a wyniki badań laboratoryjnych są zbyt mało specyficzne, żeby nadawać im dużą wagę w różnicowaniu między kardiogennym a niekardiogennym obrzękiem płuc<sup>14</sup>. Badania pokazują, iż BNP wydaje się być przydatne w różnicowaniu powyższych jedynie na bardzo wczesnym etapie diagnostyki, w oddziale ratunkowym, przed włączeniem leczenia<sup>15</sup>. W późniejszym okresie obserwowany wraz z rozwojem ARDS wzrost BNP i NT-proBNP koreluje ze śmiertelnością w jego przebiegu<sup>16–18</sup>. Podobną korelację, niezależnie od nasilenia choroby mierzonej skalą SOFA, wykazuje również wzrastające stężenie troponin, których źródłem wydaje się być występująca w umiarkowanym i ciężkim ARDS dysfunkcja prawej komory<sup>19–21</sup>. Z tego powodu nacisk w definicji berlińskiej, w porównaniu do wcześniejszych definicji choroby, został przesunięty z wykluczenia podwyższonego ciśnienia w lewym przedsionku ogółem na wykluczenie podwyższonego ciśnienia jako jedynej przyczyny obserwowanych objawów klinicznych<sup>14</sup>. Ponadto uwagę podejrzewającego w ramach diagnostyki różnicowej ARDS klinicysty, po wykluczeniu zdekompensowanej HF i przewodnienia, powinien zwrócić brak typowego czynnika spustowego ARDS czy innego, ewidentnego czynnika etiologicznego niewydolności oddychania<sup>13</sup>. Może to sugerować jej tło immunologiczne, polekowe lub nowotworowe<sup>13</sup>.

Ocena pacjenta z niewydolnością oddychania zawsze powinna zawierać w sobie ocenę radiologiczną. Jednym z najczęściej wykonywanych badań w tym wskazaniu jest RTG klatki piersiowej, do którego niewątpliwych zalet należy szeroka dostępność oraz możliwość wykonania i powtórzenia u pacjenta w ciężkim stanie, również przyłóżkowo<sup>6</sup>. W przypadku ARDS widoczne będą obustronne, plamiste zgęszczenia miąższowe, pojawiające się najwcześniej po 12 godzinach, a typowo po 24–48 godzinach, od zadziałania czynnika sprawczego, zajmujące dynamicznie coraz większą powierzchnię płuc<sup>22,23</sup>. W przeciwieństwie do CPE w zgęszczeniach miąższowych w przebiegu ARDS nierzadko można wyróżnić bronchogram powietrzny. Ponadto są one zlokalizowane głównie obwodowo, zaś w CPE centralnie<sup>24</sup>. Co więcej, w CPE wystąpienie zgęszczeń miąższowych, tj. obrzęku „pęcherzykowego”, często poprzedzone jest etapem obrzęku „śródmiaższowego”, tzn. radiologicznego ekwiwalentu gromadzenia się płynu w przestrzeni śródmiaższowej, przed pojawieniem się go w pęcherzykach płucnych. Radiologicznymi objawami obrzęku „śródmiaższowego” są: zgęszczenia siateczkowate, linie Kerleya, zgrubienia okołoskrzelowe oraz zatarcie granic naczyń wnęk płucnych<sup>24</sup>. Powyższe są rzadko widoczne w radiogramach ARDS, ale często można je dostrzec nawet w pełnoobjawowym CPE razem z zgęszczeniami miąższowymi. Warto zwrócić uwagę, iż w przeciwieństwie do CPE w radiogramach typowego ARDS rzadko widoczne są też: duże ilości płynu opłucnowego, kardiomegalia, cefalizacja naczyń płucnych oraz poszerzenie szypuły naczyniowej i żyły nieparzystej<sup>22,23</sup>. Nie zmienia to faktu, że część wyżej opisanych patologii może być trudna do oceny w przyłóżkowym RTG, szczególnie w pozycji leżącej<sup>24</sup>. Ponadto, jako kryteria, są one zbyt mało specyficzne, aby z dużą dozą pewności stosować je w różnicowaniu ARDS i CPE<sup>23</sup>.

Drugim badaniem radiologicznym, które można wykonać przy łóżku pacjenta, jest USG klatki piersiowej, przy czym jest ono dokładniejsze w ocenie odchyień stwierdzanych w ARDS niż badanie osłuchowe czy RTG klatki piersiowej<sup>23</sup>. Nie dziwi więc, że USG z powodzeniem wykorzystano w rozpoznawaniu ARDS wedle tzw. modyfikacji Kigali definicji berlińskiej<sup>25</sup>. Badanie USG, podobnie jak RTG klatki piersiowej, może też być wykorzystane do różnicowania między CPE a ARDS. Co prawda w obu można dostrzec linie B świadczące o obrzęku śródmiaższowym (linie

B7) i śródmiąższowo-pęcherzykowym (linie B3), ale ich dystrybucja w ARDS jest bardziej nierównomierna, niezgodna z kierunkiem grawitacji<sup>26</sup>. Ponadto towarzyszą im wolne od patologii obszary miąższu płuc, szczególnie w przedniej części klatki piersiowej<sup>26</sup>. Inne, towarzyszące liniom B patologie mogące wskazywać na ARDS u pacjenta z niewydolnością oddychania to: zgęszczenia podopłucnowe, brak lub ograniczenie objawu ślizgania oraz nierównomierne, w przeciwieństwie do równomiernego w CPE, pogrubienie opłucnej<sup>27,28</sup>. Na CPE z kolei może wskazywać umiarkowana i duża ilość płynu opłucnowego obustronnie, szczególnie po stronie lewej, o grubości warstwy >20 mm oraz szybka regresja odchyłeń ultrasonograficznych po zastosowaniu odpowiedniego leczenia<sup>28-30</sup>. Inną istotną w różnicowaniu patologią, w której można dostrzec linie B, są DPLD. Podobnie jak w ARDS, w DPLD również można dostrzec nierównomierne pogrubienie opłucnej i nierównomierną dystrybucję linii B<sup>27</sup>. Kryterium różnicującym DPLD od ARDS jest obecność niewielkich, podopłucnowych, hipoechogenicznych ognisk<sup>27</sup>.

W porównaniu do RTG i USG, CT klatki piersiowej jest bardziej czułe w wykrywaniu przyczyn ARDS i jego powikłań, choć jego wykonanie u pacjenta z silną dusznością lub zaintubowanego może być trudne<sup>23</sup>. W ostrej, wysiękowej fazie ARDS w CT klatki piersiowej można zobaczyć nierównomiernie rozłożone zgęszczenia miąższowe o gęstości zgodnej z wektorem grawitacji, tj. rosnącej w kierunku grzbietowo-brzusznym i rozległe obszary matowej szyby z towarzyszącym pogrubieniem przegród międzyzrazikowych tworzącymi razem obraz tzw. *crazy paving*. Zgodna z wektorem grawitacji gęstość zgęszczeń miąższowych tłumaczona jest niedodmą z ucisku przez wyżej położone, obrzęknięte, a przez to cięższe, obszary płuc<sup>23</sup>. Pojawienie się więc nowych, niepodatnych grawitacyjnie zgęszczeń miąższowych u wentylowanego mechanicznie pacjenta może sugerować rozwój respiratorowego zapalenia płuc<sup>23</sup>. W przeciwieństwie do CPE poszerzenie przegród międzyzrazikowych oraz pogrubienie pęczka naczyniowo-oskrzelowego w ARDS są mniej zaznaczone i o mniejszym nasileniu<sup>31</sup>. Innymi cechami odróżniającymi obraz CT ARDS i CPE są: częstsze występowanie zgęszczeń miąższowych w ARDS oraz częstsze lokalizowanie się odchyłeń radiologicznych w okolicy okołownikowej i płatach górnych w CPE<sup>31-33</sup>. Wraz z czasem trwania choroby i jej przejściem w fazę proliferacyjną, tj. po 1–4 tygodniach od zadziałania czynnika sprawczego, zgęszczenia miąższowe stopniowo zanikają; mogą za to pojawić się zgęszczenia siateczkowate, które, choć nie są pewną oznaką włóknienia śródmiąższowego i mogą ulec regresji, to ich współwystępowanie razem z innymi wykładnikami włóknienia, tj. zmianami typu plastra miodu, rozstrzeniami z pociągania czy objawami nadciśnienia płucnego, takimi jak poszerzenie tętnic płucnych i prawej komory, świadczy o rozpoczynającym się wczesnie włóknieniu płuc i złym rokowaniu<sup>24</sup>. Wikłające ARDS włóknienie płuc ma tendencję do dystrybucji w przedniej części klatki piersiowej, która w największym stopniu jest narażona na powikłania wentylacji mechanicznej wysokimi ciśnieniami i wysokimi stężeniami tlenu<sup>24</sup>. Podkreślenia wymaga fakt, iż ponad 70% pacjentów z ARDS po pół roku od wystąpienia choroby ma utrwalone zmiany radiologiczne w kontrolnych badaniach CT<sup>23</sup>. Poza wyżej wymienionymi zgęszczeniami siateczkowatymi, obszarami plastra miodu i rozstrzeniami z pociągania obserwuje się również: obszary matowej szyby, wówczas będące radiologiczną reprezentacją delikatnego włóknienia śródmiąższu poniżej rozdzielczości CT, bulle oraz torbiele<sup>23</sup>. Najważniejszymi krokami w leczeniu ARDS jest jego rozpoznanie, wdrożenie odpowiedniego do stanu pacjenta leczenia niewydolności oddychania oraz poszukiwanie, gdy jest on niejasny, czynnika spustowego, a następnie jego efektywne leczenie. Podstawą leczenia niewydolności oddychania w przebiegu ARDS, poza łagodnymi przypadkami, gdzie konwencjonalna tlenoterapia może okazać się wystarczająca, jest wentylacja mechaniczna. W przeciwieństwie do CPE NIV w leczeniu ARDS ma ograniczone zastosowanie. Wedle wytycznych ERS i ATS można rozważyć zastosowanie BiPAP lub CPAP wyłącznie u pacjentów w immunosupresji z łagodnym i umiarkowanym ARDS, pod warunkiem że pacjent jest hemodynamicznie stabilny, a PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> nie jest mniejsze niż 150<sup>34-37</sup>. W pozostałych grupach pacjentów wentylacją z wyboru jest wentylacja LTV, tj. z ograniczeniem objętości oddechowej do 4–8 ml/kg i ciśnieniem *plateau*



<30 cm H<sub>2</sub>O<sup>38</sup>. Celem LTV jest ograniczenie ryzyka urazu objętościowego, tzw. *volutrauma*, tych obszarów płuc, które nie są zajęte przez ARDS, ale mają bliską normie podatność. Innym ważnym elementem tzw. wentylacji oszczędzającej płuca (LPV, *lung protective ventilation*), oprócz LTV, jest stosowanie wysokich ciśnień PEEP w celu rekrutacji zajętych przez obrzęk pęcherzyków płucnych, a poprzez powyższe utrzymanie prawidłowego utlenowania krwi. Utrzymywanie wysokiego PEEP ogranicza też, uciążliwy dla pęcherzyków, cykl ich otwierania i ponownego zamykania (tzw. *atelectrauma*)<sup>5,23,38</sup>. Nadrzędnym celem powyższych zabiegów jest ograniczenie postępującego w ARDS uszkodzenia płuc i zmniejszenie ryzyka nałożenia się na ARDS tzw. VILI<sup>5</sup>. Stosowanie LPV może skutkować wzrostem pCO<sub>2</sub>, niemniej, ze względu na redukcję śmiertelności, szeroko akceptowaną praktyką jest tolerowanie, w odpowiednim zakresie, wzrostu pCO<sub>2</sub>, tzw. permissywnej hiperkapnii. Za dopuszczalną granicę wzrostu pCO<sub>2</sub> uznaje się 50 mmHg<sup>38,39</sup>. Innym z problemów w czasie LPV jest indywidualne dobranie odpowiedniej wysokości PEEP. Minimalny, zalecany PEEP u chorego na ARDS to 5 cm H<sub>2</sub>O, niemniej u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim ARDS z dwójga strategii poprawy utlenowania krwi, tzn. pierwszej, zakładającej szybki wzrost FiO<sub>2</sub>, ale wolniejsze podwyższanie PEEP, i drugiej, zakładającej szybki i wysoki wzrost PEEP, ale wolniejszy wzrost FiO<sub>2</sub>, zaleca się drugą, z wysokim PEEP, zbliżoną do tych, które zastosowano w badaniach ALVEOLI, LOV czy ExPRESS<sup>38</sup>. Należy pamiętać, że zastosowanie zbyt wysokiego PEEP może skutkować urazem objętościowym, zwiększonym przeciekiem prawo-lewym, wyższym oporem naczyń płucnych i rozwojem niewydolności prawokomorowej serca<sup>38</sup>. Jedną z proponowanych w literaturze strategii dobierania odpowiedniej wysokości PEEP jest obserwacja upowietrzania się niedodmowych segmentów płuc w badaniach obrazowych, CT czy przyłóżkowym USG, w trakcie manewrów rekrutacyjnych lub miareczkowania PEEP<sup>23</sup>. Inną strategią doboru PEEP jest pośredni pomiar ciśnienia przezpłucnego (*transpulmonary pressure*) poprzez pomiar ciśnień wewnątrz przełyku<sup>5</sup>. Ponadto u pacjentów z ciężkim ARDS, tj. wskaźnikiem oksygenacji ≤100, zaleca się wentylację w pozycji odwróconej na brzuchu (*prone position*) przez więcej niż 12 godzin na dobę<sup>38</sup>. Mimo technicznych trudności w utrzymywaniu tej pozycji i możliwości związanych z nią powikłań, takich jak niedrożność rurki intubacyjnej czy ucisk nerwu wzrokowego i naczyń siatkówki, wentylacja w *prone position* zmniejsza śmiertelność w tej grupie chorych<sup>40</sup>. Poprawa rokowania wynika z wielu efektów, jakie ta pozycja wywiera na wentylację płuc zajętych przez ARDS. Po pierwsze zmniejsza przeciek wewnątrzpłucny poprzez stosunkowo większą rekrutację grzbietowych partii płuca niż derekrutację partii brzusznych, co prowadzi do lepszej wentylacji partii grzbietowych, w których, mimo zmiany pozycji na wyższą, przepływ krwi nie zmniejsza się. Co więcej, ujednotliła rozkład ciśnień przezpłucnych i upowietrzanie płuc, co ogranicza ryzyko urazu objętościowego w czasie wentylacji mechanicznej; poprawia ewakuację zalegającej w grzbietowych partiach płuc wydzieliny i zmniejsza ryzyko respiratorowego zapalenia płuc<sup>40</sup>.

Dotychczas nie udowodniono skuteczności żadnej z proponowanych terapii farmakologicznych ARDS<sup>5</sup>. Wydaje się, iż pewne znaczenie w terapii może mieć sterydoterapia (GCS, *glucocorticosteroids*), niemniej badania wykazujące pozytywny wpływ GCS na śmiertelność, przy jednocześnie akceptowalnym ryzyku działań niepożądanych, były wykonane przed wprowadzeniem LPV do praktyki klinicznej<sup>41</sup>. Ponadto autorzy wytycznych podkreślają, że odnotowany w badaniach pozytywny wpływ GCS mógł wynikać z braku odpowiedniej diagnostyki różnicowej i zastosowania ich w wrażliwych na GCS, przypominających ARDS, jednostkach chorobowych, takich jak AEP czy DAH<sup>41</sup>. Duże kontrowersje dotyczą też stosowania leków zmiotczających mięśnie szkieletowe. Niektóre zalecenia, opierając się na badaniach RTG wykonanych w zaledwie jednym ośrodku, sugerują ich wczesne, tj. <48 godzin od wystąpienia, zastosowanie w umiarkowanym i ciężkim ARDS, niemniej wieloośrodkowe badanie ROSE nie potwierdziło spadku śmiertelności w tej grupie chorych<sup>41,42</sup>. Zalecenia dotyczące płynoterapii, choć opierają się na niskiej jakości dowodach naukowych, są bardziej jednoznaczne i sugerują stosowanie restrykcyjnej płynoterapii, diuretyków oraz roztworów albumin w celu uniknięcia dodatniego bilansu płynowego<sup>41</sup>. Z kolei pozycja

technik pozaustrojowego wspomaganie wentylacji w leczeniu ARDS, tj. pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ECMO, *extra corporeal membranous oxygenation*) czy ECCO<sub>2</sub>R, jest niepewna – dowody naukowe na ich skuteczność pozostają skąpe<sup>38,41</sup>.

Mimo wielkiego postępu, jaki dokonał się w leczeniu ARDS, śmiertelność pozostaje na wysokim poziomie, sięgającym 46% w ciężkim ARDS i 35% w łagodnym<sup>4</sup>. Co istotne, w badaniu LUNG SAFE wykazano, iż śmiertelność wiązała się z potencjalnie modyfikowalnymi czynnikami, takimi jak: stosowanie niskiego PEEP, wysokie ciśnienia *plateau* i wysoka częstość oddychania. W tym samym badaniu wykazano również niską rozpoznawalność ARDS, na poziomie 60%, co wskazuje na konieczność zachowania odpowiedniej czujności w czasie prowadzenia pacjenta z niewydolnością oddychania i wdrożenia odpowiedniego dla ARDS leczenia, gdy nastąpi taka konieczność<sup>4</sup>. W kolejnych rozdziałach omówione zostaną ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI, *transfusion-related acute lung injury*), tj. ARDS wywołany przetoczeniem preparatów krwiopochodnych oraz reprezentatywne przykłady innych niż ARDS obrzęków niekardiogennych.

## Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc oraz poprzetoczeniowe uszkodzenie krążenia

Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc jest jedną z form ARDS pojawiającą się w czasie przetaczania składnika krwi lub w ciągu sześciu godzin od jego zakończenia<sup>1</sup>. Występuje z częstością 1 na 5000 przetoczeń oraz stanowi 7% wszystkich powikłań poprzetoczeniowych<sup>2</sup>. Śmiertelność wynosi ok. 5–8%<sup>3</sup>. Według raportu FDA (*Food and Drug Administration*) TRALI w latach 2014–2017 było drugą najczęstszą przyczyną śmierci związaną z przetoczeniem krwi lub jej składników w USA<sup>4</sup>. Najczęściej występuje po podaniu produktów krwiopochodnych bogatych w osocze, tj. osocza świeżo mrożonego, krwi pełnej konserwowanej czy koncentratu krwinek płytkowych uzyskanego na drodze automatycznej aferezy<sup>5</sup>.

W 2019 roku międzynarodowa grupa ekspertów pod kierownictwem A. Vlaara zmodyfikowała kryteria rozpoznania i zaproponowała nowy podział TRALI (tabela 4)<sup>6</sup>.

**Tabela 4.** Podział TRALI, na podstawie<sup>6</sup>

TRALI	DEFINICJA
TYP I	Bez innych niż przetoczenie preparatów krwiopochodnych czynników ryzyka ARDS w wywiadzie oraz: <ol style="list-style-type: none"> <li>spełnienie wszystkich poniższych warunków:               <ul style="list-style-type: none"> <li>nagły początek objawów</li> <li>hipoksemia, tj. <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300</math> mmHg lub <math>\text{SpO}_2 &lt; 90\%</math></li> <li>objawy obustronnego obrzęku płuc w badaniach obrazowych (RTG kłp, USG płuc, CT płuc)</li> <li>brak powiększenia lewego przedsionka serca, a jeśli jest obecne, wykluczenie kardiogennej przyczyny obrzęku płuc</li> </ul> </li> <li>wystąpienie objawów w trakcie lub w ciągu sześciu godzin od podania preparatu krwiopochodnego</li> <li>bez związku czasowego z innymi, potencjalnymi przyczynami ARDS</li> </ol>
TYP II	Inne niż przetoczenie preparatów krwiopochodnych czynniki ryzyka ARDS w wywiadzie lub nasilenie niewydolności oddychania u pacjenta z łagodną postacią ARDS, tj. z $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg, które wiąże się z transfuzją na podstawie poniższych warunków: <ol style="list-style-type: none"> <li>spełnione kryteria 1 i 2 dla TRALI typu I</li> <li>stabilny stan układu oddechowego w ciągu 12 godzin przed transfuzją</li> </ol>

ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) – zespół ostrej niewydolności oddechowej, CT (*computed tomography*) – tomografia komputerowa, TRALI (*transfusion-related acute lung injury*) – ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc

Patogeneza TRALI nie jest w pełni wyjaśniona. Powszechnie akceptowana jest hipoteza zaproponowana przez Sillimana, określana teorią „dwóch uderzeń”<sup>7</sup>. „Pierwsze uderzenie” to gwałtowna zmiana stanu pacjenta prowadząca do aktywacji neutrofilii w płucach, np.: ciężkie zakażenie, zabieg chirurgiczny, rozległy uraz lub wentylacja mechaniczna. „Drugie uderzenie” to podanie produktu krwiopochodnego, zawierającego tzw. biologicznie aktywne związki (BRM, *biological response modifiers*). Reagują one przede wszystkim z granulocytami biorcy, ale również z monocytami i komórkami śródbłonna. Procesy te powodują uszkodzenie śródbłonna naczyń krwionośnych, zwiększając jego przepuszczalność, co jest bezpośrednią przyczyną obrzęku płuc. Podziału BRM dokonano według mechanizmu działania na immunozależne i immunoniezależne. Do immunozależnych BRM zalicza się przeciwciała dawcy, głównie anty-HLA klasy II i anty-HNA-3a, które reagują ze swoistymi dla siebie antygenami wyrażonymi na granulocytach i monocytach biorcy<sup>8</sup>. Z kolei do immunoniezależnych BRM zalicza się działające prozapalnie czynniki gromadzące się podczas przechowywania preparatów krwiopochodnych (lizofosfatydylocholina, mikrocząstki płytkowe lub erytrocytarne, cytokiny prozapalne)<sup>9</sup>. Drugą, uzupełniającą model „dwóch uderzeń”, teorią patogenezy TRALI jest zaproponowany przez Buxa i Sachsa model progowy (*threshold model*) tłumaczący występowanie TRALI u pacjentów bez wyjściowego uszkodzenia mięszu płucnego, tj. bez „pierwszego uderzenia”<sup>10</sup>. Według niego wystąpienie TRALI i ciężkość jego przebiegu mogą zależeć w sposób progowy od stopnia aktywacji neutrofilii płuc biorcy przez obecne w przetaczanych preparatach przeciwciała przeciwlukocytarne. W tym modelu, jeśli siła „drugiego uderzenia” jest wystarczająca, nie jest konieczne wystąpienie „pierwszego uderzenia”.

Głównym objawem TRALI jest nagła duszność, która pojawia się w czasie lub w ciągu sześciu godzin po przetoczeniu preparatów krwi lub krwiopochodnych. W badaniach obrazowych widoczne są, obustronnie, wykładniki obrzęku płuc. Nie stwierdza się cech przeciążenia krążenia. Objawami towarzyszącymi mogą być: tachykardia, gorączka, sinica, krwioplucie, niedociśnienie lub nadciśnienie<sup>11</sup>. U pacjentów wentylowanych mechanicznie w rurce intubacyjnej może pojawić się pienista wydzielina. W badaniu przedmiotowym stwierdza się ściszenie dźwięków oddechowych i trzeszczenia nad polami płucnymi. Postawienie diagnozy TRALI może ułatwić stwierdzenie leukopenii z neutropenią, która jest wiązana z sekwestracją leukocytów w krążeniu płucnym<sup>9</sup>. Istotną rolę w diagnostyce odgrywa poszukiwanie przeciwciał anty-HLA i/lub anty-HNA u dawców, od których zostały przetoczone składniki krwi.

Leczenie TRALI, poza przerwaniem podawania uszkodzającego płuca produktu krwiopochodnego, jest objawowe. Choć w przypadkach o lekkim przebiegu zwykle wystarcza konwencjonalna tlenoterapia, to aż 70% chorych wymaga wentylacji mechanicznej. Opisuje się też zastosowanie CPAP w leczeniu TRALI<sup>12</sup>. Glikokortykosteroidy i diuretyki nie są zalecane<sup>13</sup>. Mimo początkowo ciężkiego przebiegu, stan 80% chorych poprawia się już w ciągu 2–3 dni<sup>14</sup>. Ponadto TRALI rzadko wikła się włóknieniem płuc<sup>13</sup>.

Zapobieganie TRALI polega na wykluczaniu dawców ze stwierdzonymi w pobranej krwi przeciwciałami antyleukocytarnymi. Ponadto stwierdzenie TRALI inicjuje procedurę „śledzenia wstecz” (*look back*), mającej na celu weryfikację, czy produkty krwiopochodne dawcy spowodowały niepożądane reakcje u innych biorców. Z kolei biorca, u którego wystąpiło TRALI, powinien w przyszłości otrzymywać wyłącznie ubogoleukocytarne, tj. filtrowane, składniki krwi, gdyż mniejsza liczba leukocytów ogranicza ilość uwalnianych z tych komórek cytokin o działaniu prozapalnym. Składniki filtrowane podawane są też chorym, u których wykryto przeciwciała antyleukocytarne<sup>9</sup>.

Innymi sposobami zapobiegania TRALI są:

- powszechne filtrowanie składników krwi;
- przetaczanie osocza wyłącznie od mężczyzn bez przetoczeń krwi w wywiadzie – zaobserwowano, że TRALI znacznie częściej występuje po przetoczeniu preparatów uzyskanych od kobiet, zwłaszcza wieloródek, z uwagi na częściej stwierdzane u nich przeciwciała przeciwlukocytarne<sup>15</sup>.

TRALI należy różnicować nie tylko z innymi obrzękami płuc, szczególnie ARDS oraz CPE, ale także innymi niepożądanymi reakcjami poprzetoczeniowymi przebiegającymi z dusznością, takimi jak: anafilaksja, duszność poprzetoczeniowa, sepsa poprzetoczeniowa lub ostra reakcja hemolityczna<sup>16</sup>.

W diagnostyce różnicowej TRALI należy uwzględnić poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia (TACO, *transfusion-associated circulatory overload*) będące konsekwencją nadmiernej objętości przetoczonych płynów (tabela 5). Częstość występowania TACO szacuje się na 1–8% przetoczeń, a do czynników ryzyka jego wystąpienia należą m.in. HF, niewydolność nerek, znaczna niedokrwistość (Hb <5g/dl), okres noworodkowy i niemowlęcy, wiek >60 lat, masywne przetoczenia oraz szybkie tempo przetoczenia<sup>15</sup>. W powyższych grupach ryzyka kluczowe jest zapobieganie wystąpieniu zespołu TACO poprzez prowadzenie bilansu płynowego oraz wolniejsze tempo przetaczania (optymalnie 1 ml/kg m.c./godz.)<sup>17</sup>. TACO występuje w czasie lub w ciągu 12 godzin od przetoczenia, a jego głównym objawem jest duszność typu *ortopnoe*<sup>18</sup>. W badaniu przedmiotowym widoczne są cechy przewodnienia np. przepełnienie żył szyjnych<sup>18</sup>, a w badaniach dodatkowych stwierdza się zwiększone stężenie BNP<sup>19</sup>. Leczenie TACO nie odbiega od leczenia innych obrzęków płuc wynikających z przewodnienia i obejmuje: przerwanie podawania płynów dożylnie, leczenie diuretykami, tlenoterapię, a w razie braku poprawy – CPAP/BiPAP lub wentylację mechaniczną<sup>20,21</sup>.

**Tabela 5.** Różnicowanie TRALI i TACO

Czynnik różnicujący	TRALI	TACO
Korelacja czasowa z przetoczeniem krwi lub preparatów krwiopochodnych	Do sześciu godzin od początku przetoczenia	Do dwunastu godzin od początku przetoczenia
Temperatura ciała	Prawidłowa lub gorączka	Prawidłowa
Ciśnienie tętnicze krwi	Hipotensja lub prawidłowe	Wzrost lub prawidłowe
Wypełnienie żył szyjnych	Nie stwierdza się	Obecne
Osluchowo	Trzeszczenia	Trzeszczenia i/lub ton trzeci serca
RTG klatki piersiowej	Obustronne nacieki	Obustronne nacieki
Objawy przeciążenia lewej komory	Nie stwierdza się	Obecne
Ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej	<18 mmHg	>18 mmHg
Bilans płynów	Prawidłowy lub ujemny	Dodatni
Odpowiedź na diuretyki	Pogorszenie	Poprawa
Odpowiedź na płynoterapię	Poprawa	Pogorszenie
BNP lub NT-proBNP	<250 pg/ml <1000 pg/ml	>1200 pg/ml >1000 pg/ml
WBC	Możliwa przejściowa leukopenia	Bez zmian

BNP (*B-type natriuretic peptide*) – peptyd natriuretyczny typu B, NT-proBNP (*N-terminal type B natriuretic propeptide*) – N-końcowy fragment cząsteczki prekursorowej BNP, WBC (*white blood count*) – poziom leukocytów, TACO (*transfusion-associated circulatory overload*) – poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia, TRALI (*transfusion-related acute lung injury*) – ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc

## Obrzęk płuc neurogeny

Neurogeny obrzęk płuc (NPE, *neurogenic pulmonary edema*) jest obustronnym obrzękiem płuc o mieszanej etiologii, który może powikłać przebieg ostrego schorzenia neurologicznego<sup>22,23</sup>. Objawy NPE mogą pojawić się w ciągu od kilku minut do 72 godzin od wystąpienia ostrego stanu neurologicznego, zazwyczaj w ciągu pierwszych 4 godzin<sup>24</sup>. Najczęściej współistnieje z napadem

padaczkowym, urazem mózgu lub krwawieniem śródczaszkowym<sup>23,25</sup>. Rzadziej występuje w przebiegu: udaru mózgu, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, wirusowego zapalenia mózgu, krwawików podtwardówkowych, urazów szyjnego odcinka rdzenia kręgowego czy po wewnątrzczaszkowych zabiegach neurochirurgicznych<sup>26–28</sup>.

Patofizjologia NPE nie jest w pełni poznana. Wydaje się, że główną rolę w jego rozwoju odgrywa nadmierna aktywacja układu współczulnego wywołana bezpośrednim uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN), głównie rdzenia przedłużonego i podwzgórza<sup>27</sup>. Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP, *intracranial pressure*) skutkuje zwiększeniem stężenia amin katecholowych we krwi, które powodują skurcz naczyń płucnych z następczym wzrostem ciśnienia płucnego i uszkodzeniem bariery pęcherzykowo-włośniczkowej<sup>29</sup>. Wydaje się, że na wzrost przepuszczalności bariery pęcherzykowo-włośniczkowej wpływ mają również cytokiny uwalniane w następstwie uszkodzenia OUN<sup>30</sup>. Z kolei towarzyszący wymienionym zaburzeniom skurcz naczyń systemowych powoduje wzrost preload i afterload lewej komory, co nasila obrzęk płuc w mechanizmie przypominającym CPE<sup>31</sup>.

Leczenie NPE polega przede wszystkim na wspomaganium wymiany gazowej – od tlenoterapii biernej po wentylację mechaniczną w przypadkach o ciężkim przebiegu. Warto zwrócić uwagę, że respiratoroterapia u chorych z schorzeniami OUN wiąże się z pewnymi ograniczeniami – zbyt wysokie wartości PEEP, jak i permissywna hiperkapnia mogą powodować poszerzenie łożyska naczyń mózgowych, a przez to zwiększać ICP<sup>32,33</sup>. Niemniej nie tylko powyższe mogą powodować wzrost ICP u pacjenta poddawanego intensywnej terapii<sup>34</sup>. Z tego powodu w terapii NPE zaleca się ściśle monitorowanie ICP w korelacji ze stanem układu krążenia i parametrów oddechowych<sup>35</sup>. W przypadku stosowania NIV mogą wystąpić problemy z wtórnym do uszkodzenia OUN pobudzeniem pacjenta i złą tolerancją tej metody leczenia. Leki moczopędne mogą zmniejszać nasilenie obrzęku płuc, niemniej, w celu uniknięcia hipowolemii z następczą hipoperfuzją OUN, niezbędne jest prowadzenie dokładnego bilansu płynowego<sup>27</sup>.

W literaturze znajdziemy opisy prób przyczynowego leczenia farmakologicznego NPE. Opisuje się korzystne działanie milrinonu, fentolaminy, chlorpromazyny lub fenoksybenzaminy, lewosimendanu, propofolu, dobutaminy czy melatoniny, jednakże żaden z powyższych leków nie został przebadany w warunkach badania klinicznego<sup>36–43</sup>. Ponadto część z wymienionych badań dotyczy jedynie modeli zwierzęcych. Poza leczeniem farmakologicznym opisuje się również pozytywne próby wentylacji mechanicznej w pozycji odwróconej (*prone position*), inhalacji tlenu azotu czy ECMO<sup>44–46</sup>.

Większość przypadków NPE ma łagodny przebieg, a objawy ustępują w ciągu 48–72 godzin<sup>27</sup>. Choć rokowanie pacjenta zależy przede wszystkim od jego stanu neurologicznego, to wystąpienie powikłania pod postacią NPE znacznie je pogarsza<sup>47</sup>.

## Wysokościowy obrzęk płuc

Wysokościowy obrzęk płuc (HAPE, *high-altitude pulmonary edema*) jest specyficzną formą niekardiogennej obrzęku płuc, który wywołany jest spadkiem ciśnienia parcjalnego tlenu na dużych wysokościach, np. w czasie wspinaczki wysokogórskiej. Jest najczęstszą przyczyną zgonów, które występują w przebiegu ostrej choroby wysokogórskiej (AMS, *acute mountain sickness*)<sup>48</sup>. Wysokościowy obrzęk płuc rozwija się zwykle >24 godzin po przekroczeniu 3000 m n.p.m., typowo w 2.–4. dniu. Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia HAPE jest wysokość n.p.m. O ile na wysokości 4500 m.n.p.m. częstość HAPE wynosi 0,2–6,0% i zależy od tempa, w jakim ją osiągnięto, o tyle na wysokości 5500 m. n.p.m. rośnie do 2,0–15,0% i staje się od niego niezależna<sup>49</sup>. Dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia HAPE są: płeć męska, wiek >65. r.ż. szybkie zdobywanie wysokości bez okresu adaptacji, duży wysiłek, odwodnienie, niska temperatura, wcześniejsze wystąpienie HAPE, nadciśnienie płucne, obecność przecieków wewnątrzsercowych,

przyjmowanie nadmiernej ilości soli, stosowanie leków nasennych oraz, nie w pełni przebadana, osobnicza predyspozycja do HAPE, która sugeruje uwarunkowanie genetyczne<sup>50,51</sup>.

Patofizjologia HAPE jest niejasna, jednakże wydaje się, że podstawową rolę w jego rozwoju odgrywa wywołany hipoksją skurcz naczyń płucnych prowadzący do wzrostu ciśnienia w tętnicach płucnych (PAP, *pulmonary artery pressure*)<sup>52</sup>. Wtórnie do powyższego uszkodzenie bariery pęcherzykowo-włośniczkowej prowadzi z kolei do rozwoju obrzęku<sup>53</sup>. Hipotezę tę wzmacniają odchylenia obserwowane u osób predysponowanych do wystąpienia HAPE, u których aktywacja układu współczulnego przekłada się na relatywnie nadmierny wzrost PAP, poziom działającego naczyniorozkurczowo tlenu azotu jest obniżony, a działającej naczynioskurczowo endoteliny – podwyższony<sup>49,54</sup>.

Głównymi objawami HAPE są kaszel i duszność wysiłkowa, początkowo słabo wyrażone. Wraz z rozwojem choroby pojawia się duszność spoczynkowa typu *ortopnoe* oraz produktywny kaszel z odkrztuszaniem krwistej wydzieliny. Poza typowymi objawami obrzęku płuc może wystąpić gorączka (38,0–38,5°C). Co charakterystyczne, w badaniu przedmiotowym, w początkowym okresie choroby, trzeszczenia mogą być ograniczone do pola środkowego płuca prawego<sup>55</sup>. W RTG i CT klatki piersiowej stwierdza się obecność niejednorodnych, nieregularnie rozmieszczonych zagęszczeń miąższowych, które mogą być obustronne lub ograniczone do jednej okolicy, najczęściej w obrębie prawego płuca. W zapisie EKG mogą występować tachykardia, odchylenie osi elektrycznej serca w prawo czy blok prawej odnogi pęczka Hisa<sup>56</sup>.

W ponad 50% przypadków HAPE towarzyszą objawy AMS takie jak ból i zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe pod postacią zmniejszenia łaknienia, nudności, wymiotów oraz zaburzenia snu. W około 14% przypadków HAPE towarzyszy też wysokościowy obrzęk mózgu (HACE, *high altitude cerebral edema*) objawiający się zmęczeniem, apatią, dezorientacją, splątaniem, omamami, częściową lub całkowitą utratą przytomności<sup>57</sup>.

Leczenie HAPE to przede wszystkim tlenoterapia, np. z użyciem przenośnych koncentratorów tlenu oraz transport pacjenta na mniejsze wysokości. Oba powyższe działania zwiększają saturację krwi, co obniża ciśnienie w tętnicy płucnej, skutkując szybkim ustąpieniem objawów<sup>58</sup>. Opisuje się również stosowanie przenośnych komór hiperbarycznych<sup>59</sup>. W HAPE możliwe jest również specyficzne leczenie farmakologiczne. Udowodniono, że zastosowanie blokera kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropirydiny – nifedypiny – obniża PAP, a przez to prowadzi do poprawy klinicznej<sup>60</sup>. W podobnym mechanizmie obniżania PAP, ale poprzez zwiększenie stężenia tlenu azotu, działają inhibitory fosfodiesterazy-5 sildenafil oraz tadalafil<sup>61</sup>. W prewencji oraz w leczeniu HAPE zastosowanie znajdują również GCS<sup>62</sup>. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność profilaktyki wystąpienia HAPE poprzez podanie deksametazonu, który jest też lekiem z wyboru przy współistniejących objawach AMS lub HACE. Zastosowanie w profilaktyce  $\beta$ -agonisty – salmeterolu – wymaga dalszych badań, chociaż w jednej próbie klinicznej, na małej grupie pacjentów, wykazano jego skuteczność<sup>63</sup>. Leki moczopędne, w tym najczęściej stosowany acetazolamid, nie są rekomendowane w leczeniu, a znajdują zastosowanie tylko w profilaktyce HAPE<sup>64</sup>. Śmiertelność w HAPE zależy od czasu rozpoznania i włączenia leczenia. W przypadku wczesnej reakcji wynosi ok. 11%, zaś w nieleczonym HAPE sięga aż 50%<sup>65</sup>.

## Reperfuzyjny obrzęk płuc

Reperfuzyjny obrzęk płuc (RPE, *reperfusion pulmonary edema*) najczęściej opisywany jest po zabiegach trombendarterektomii będącej jedną z metod leczenia zatorowości płucnej lub zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego oraz po przeszczepieniu płuc<sup>66</sup>. Pojawia się ok. 72 godziny po zabiegu i dotyczy ok. 30% pacjentów<sup>67</sup>. W obszarach płuc poddanych reperfuzji dochodzi do zwiększonej aktywacji neutrofilii i sekrecji czynników prozapalnych (leukotrieny B, tromboksan),

które zwiększają przepuszczalność łożyska płucnego, prowadząc do obrzęku płuc<sup>68</sup>. W jednym z doniesień przedstawiono skalę określania ryzyka wystąpienia RPE po zabiegu przezskórnej angioplastyki tętnicy płucnej w terapii zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego na podstawie wskaźnika, który uwzględnia zarówno parametry hemodynamiczne, jak i ocenę ciężkości nadciśnienia płucnego (PEPSI, *The Pulmonary Edema Predictive Scoring Index*)<sup>69</sup>.

Leczenie RPE to przede wszystkim wspomaganie oddychania – od tlenoterapii biernej przy łagodnym przebiegu aż po wentylację mechaniczną. W literaturze przedmiotu obecne są doniesienia na temat skuteczności inhalacji tlenu azotu oraz zastosowania żylnego-żylnego ECMO<sup>70,71</sup>.

## Obrzęk płuc wywołany ujemnym ciśnieniem

Obrzęk płuc wywołany ujemnym ciśnieniem (NPPE, *negative pressure pulmonary edema*; POPE, *postobstructive pulmonary edema*) jest jednym z rodzajów niekardiogennego obrzęku płuc, którego przyczyną jest zwężenie górnych dróg oddechowych z następczym znacznym wysiłkiem oddechowym pacjenta przy zamkniętej nagłośni (tzw. manewr Müllera). Najczęstszą przyczyną zwężenia górnych dróg oddechowych jest zakażenie lub guz w ich obrębie oraz laryngospazm<sup>72</sup>. Szacuje się, że NPPE jest powikłaniem od 0,05% do 0,1% procedur wymagających intubacji, zwłaszcza laryngologicznych<sup>73</sup>. Czynnikiem ryzyka NPPE są m.in. otyłość, obturacyjny bezdech senny, krótka szyja, trudna intubacja czy akromegalia<sup>74</sup>.

Główną rolę w patomechanizmie NPPE odgrywa wysoce ujemne ciśnienie generowane wewnątrz jamy opłucnowej w czasie wysiłku oddechowego. Wywołuje ono spadek ciśnienia śródpecherzykowego, co z kolei zwiększa gradient hydrostatyczny. Razem ze wzrostem ciśnienia w obrębie żylnego łożyska płucnego oraz wzrostem powrotu żylnego powyższe skutkują wzrostem przepuszczalności naczyń płucnych z przesiąkaniem ubogobiałkowego płynu do pęcherzyków płucnych<sup>75</sup>. Ponadto narastająca hipoksja i zasadowica oddechowa zwiększają opór łożyska płucnego, co sprzyja uszkodzeniu bariery pęcherzykowo-włośniczkowej<sup>76</sup>.

Leczenie NPPE wymaga w pierwszej kolejności usunięcia zwężenia dróg oddechowych. Często konieczne jest zastosowanie CPAP lub, w czasie wentylacji mechanicznej, odpowiednio wysokich poziomów PEEP (*positive end-expiratory pressure*)<sup>77</sup>. U części pacjentów, którzy w okresie okołoperacyjnym otrzymali duże objętości płynów, wskazane jest ponadto zastosowanie diuretyków<sup>76</sup>. W większości przypadków NPPE wraz z odpowiednim leczeniem dochodzi do szybkiej regresji objawów bez rezydualnego uszkodzenia płuc<sup>78</sup>.

## Obrzęk płuc w przebiegu rzucawki i stanu przedrzucawkowego

Obrzęk płuc występuje u ok. 2,9% pacjentek ze stanem przedrzucawkowym lub rzucawką<sup>79</sup>. Do czynników ryzyka jego wystąpienia zaliczamy starszy wiek ciężarnej, ciężę mnogie oraz HTN w wywiadzie przed ciążą<sup>80</sup>. U ciężarnych dochodzi do wielu zmian w układzie krążenia, m.in.: zwiększenia objętości krwi oraz objętości wyrzutowej serca, przyspieszenia akcji serca, wzrostu przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz spadku osmotyczności osocza. Zmiany te, jakkolwiek fizjologiczne, mogą predysponować do wystąpienia obrzęku płuc<sup>81</sup>. Z kolei stan przedrzucawkowy oraz rzucawka wywołują dalszy spadek ciśnienia onkotycznego osocza, na drodze proteinurii, oraz wywołują skurcz naczyń krwionośnych, w tym naczyń płucnych, co skutkuje zwiększoną ich przepuszczalnością<sup>82</sup>. Około 70% przypadków tego typu obrzęku płuc występuje po porodzie (najczęściej w ciągu 71 godzin), co tłumaczy się spadkiem ciśnienia onkotycznego związanym z utratą krwi w czasie porodu i zwiększoną w tym okresie przepuszczalnością naczyń krwionośnych<sup>83</sup>. Podkreśla się również wpływ podawanych w okresie okołoporodowym dożylnych płynów, których nadmiar może powodować wystąpienie lub nasilać objawy obrzęku płuc<sup>84</sup>.

Objawy opisywanego obrzęku są typowe i obejmują duszność, tachykardię czy *tachypnoe*, z kolei w badaniach obrazowych widoczne są typowe, obustronne zmiany płucne. Niemniej tego typu objawy wymagają różnicowania z innymi przyczynami duszności w okresie okołoporodowym, przede wszystkim z zatorowością płucną, obrzękiem płuc w przebiegu kardiomiopatii połogowej, obrzękiem płuc związanym z leczeniem tokolitycznym  $\beta_2$ -agonistami oraz zapaleniem płuc. Ponieważ nie ma swoistego objawu czy testu diagnostycznego umożliwiającego jednoznaczne rozpoznanie obrzęku płuc w przebiegu rzucawki i stanu przedrzucawkowego, ostateczna diagnoza jest rozpoznaniem z wykluczenia<sup>85</sup>. W terapii kluczową rolę odgrywa farmakoterapia stanu przedrzucawkowego lub rzucawki<sup>86</sup>. W leczeniu samego obrzęku płuc wskazana jest tlenoterapia bierna, a w przypadku narastania niewydolności oddechowej nieinwazyjna wentylacja mechaniczna lub intubacja z następczą respiratoroterapią<sup>83</sup>. Lekiem hipotensyjnym z wyboru jest dożylny wlew nitrogliceryny w standardowych przepływach<sup>87</sup>. W przypadku nieskuteczności nitrogliceryny można zastosować wlew nitroprusydku sodu, jednak ze względu na ryzyko zatrucia płodu cyjankami powyższe leczenie należy rozważać jako ostatecznego wyboru i stosować je jak najkrócej (do czterech godzin)<sup>88</sup>. Wśród leków hipotensyjnych dopuszczonych do stosowania w ciąży znajdują się również metyldopa, labetalol, nifedypina oraz hydralazyna<sup>87</sup>. W przypadkach przebiegających z przewodnieniem zastosowanie znajduje furosemid, podawany pod ścisłą kontrolą diurezy i wolemii, tak aby uniknąć spadku przepływów maciczno-łożyskowych<sup>89</sup>.

Udowodniono, że kobiety, u których wystąpił stan przedrzucawkowy, mają podwyższone ryzyko wystąpienia schorzeń układu sercowo-naczyniowego w dalszym życiu, w tym choroby wieńcowej, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu<sup>90</sup>.

## Obrzęk rozprężeniowy

Kolejnym rodzajem obrzęku płuc, o najpewniej mieszanej etiologii, jest obrzęk rozprężeniowy płuc (REPO, *re-expansion pulmonary oedema*), który jest powikłaniem odbarczenia uciśniętego płuca, np. po drenażu odmy opłucnej, płynu opłucnowego, usunięciu dużych guzów zlokalizowanych w obrębie klatki piersiowej czy jamy brzusznej, operacjach naprawczych przepuklin przeponowych i śródoperacyjnej wentylacji jednym płucem<sup>1</sup>. Ze względu na to, że REPO nierzadko jest wykrywane przypadkowo w rutynowej, pozabiegowej kontroli radiologicznej u bezobjawowego pacjenta, jego częstość jest trudna do oceny<sup>2,3</sup>. Rozpoznanie REPO nie ułatwia fakt, że część pacjentów może mieć radiologiczne wykładniki REPO po upuszczeniu płynu opłucnowego, a mimo to zgłaszać redukcję duszności<sup>2</sup>. Nie jest to zaskakujące, ponieważ uznaje się, że główną przyczyną tego objawu u pacjentów z płynem opłucnowym jest ucisk płynu na przeponę i zaburzenie jej motoryki aniżeli ucisk na płuco<sup>4</sup>. Przedstawiana w badaniach kohortowych częstość REPO jest wysoce rozbieżna – od 0,01% do 32,5%<sup>5,6</sup>. Należy podkreślić, że ostatnia wartość dotyczy jednośrodkowego, retrospektywnego przeglądu 40 przypadków odmy samoistnej, leczonej m.in. drenażem ssącym<sup>7</sup>. Z kolei w największym dotychczas badaniu, przeprowadzonym na 9320 pacjentach poddawanych torakocentezie z powodu płynu opłucnowego, jawne klinicznie REPO wystąpiło u zaledwie 10 pacjentów (0,01%)<sup>5</sup>.

Etiologia REPO jest mieszana – do jego rozwoju najpewniej przyczyniają się wzrost gradientu ciśnień hydrostatycznych w czasie rozprężania zapadniętego płuca, jak i uszkodzenie bariery pęcherzykowo-włośniczkowej przez wolne rodniki pojawiające się w czasie reperfuzji<sup>8,9</sup>. Przewlekłe zapadnięte płuco charakteryzuje się mniejszą podatnością, która wynika m.in. z pogrubienia błony podstawnej i śródbłonna naczyń włosowatych oraz zmniejszenia wytwarzania surfaktantu<sup>9</sup>. Rozprężanie tak zmienionego płuca, wymagające wyższego gradientu ciśnień, sprzyja bezpośrednio uszkodzeniu kapilar<sup>9</sup>. Nie dziwi więc, że do czynników sprzyjających REPO zalicza się



długi okres zapadnięcia płuca, dłuższy niż trzy dni, jak również stopień jego zapadnięcia oraz szybkość rozprężania<sup>4,9-11</sup>. Być może to mniejsza kontrola nad tempem rozprężania się płuca czy częstsze stosowanie drenażu ssącego są odpowiedzialne za to, iż REPO po drenażu odmy opisuje się częściej niż po drenażu płynu<sup>1,3,7</sup>. Niemniej w analizie 53 opisów przypadków Mahfood i wsp. wykazali, że REPO może wystąpić nawet wtedy, gdy płuco było uciśnięte krótko lub gdy do odbarczenia jamy opłucnej nie stosowano drenażu ssącego<sup>12</sup>. Zwraca uwagę, że przedstawiona przez nich śmiertelność REPO sięga 20%, choć jest to prawdopodobnie wynik złudzenia publikacyjnego – we wzmiankowanym wcześniej przeglądzie 9320 pacjentów śmiertelność REPO wyniosła 0%<sup>5,12</sup>. Innym potencjalnym czynnikiem wystąpienia REPO opisywanym w literaturze jest młody wiek<sup>13</sup>. Podkreśla się, że ilość zdrenowanego płynu również może stanowić czynnik ryzyka REPO, jednakże, jak pokazali Feller-Kopman i wsp., w przypadku gdy torakocentezę wykonuje się pod kontrolą manometrii opłucnowej, tj. nie dopuszczając do spadku ciśnienia w jamie opłucnowej poniżej -20 cm H<sub>2</sub>O, można bez powikłań, jednorazowo zdrenować więcej niż zalecane 1,5 litra płynu. Z drugiej strony – opisuje się REPO wikłające upusty płynu mniejsze niż 1,0 litr<sup>2,5,6</sup>.

Objawy REPO pojawiają się zwykle w ciągu 2–4 godzin od rozprężenia płuca, w dużej mierze natychmiast po wykonaniu procedury<sup>8,12</sup>. Ich nasilenie jest bardzo różnorodne – od niewielkiego kaszlu po wymagającą wentylacji mechanicznej niewydolność oddychania<sup>1</sup>. Należy przy tym pamiętać, że hipoksemia występująca krótko po torakocentezie może być wywołana nie tylko odmą czy REPO, ale także przejściowymi zmianami stosunku wentylacji do perfuzji w rozprężającym się płucu<sup>4</sup>. Choć odchylenia radiologiczne, jak matowa szyba, zgęszczenia miąższowe czy pogrubienie przegród międzyzrazikowych, widoczne w RTG czy CT klatki piersiowej, nie różnią się istotnie od zmian widocznych w innych obrzękach płuc, to ich lokalizacja jest odmienna – charakterystyczne jest zajęcie przez REPO głównie obwodowych części rozprężonego płuca, choć możliwe jest zajęcie również drugiego płuca, szczególnie przez niewielkie obszary matowej szyby<sup>8,14,15</sup>. Zmiany w drugim płucu mogą być bardziej nasilone, gdy wyjściowa patologia powoduje jego ucisk przez przesunięte śródpiersie, np. przy masywnej ilości płynu w jamie opłucnej<sup>16,17</sup>. Zmiany radiologiczne, po skutecznym leczeniu, w większości przypadków wycofują się w ciągu siedmiu dni<sup>14,15</sup>. Leczenie REPO zwykle ogranicza się do ścisłego monitorowania stanu pacjenta i tlenoterapii<sup>6</sup>. W ramach leczenia zachowawczego proponuje się również układanie pacjenta na boku tożsamym z zajęтым przez REPO płucem<sup>18</sup>. W cięższej przebiegających przypadkach z powodzeniem stosowano CPAP, jednakże część opisanych pacjentów wymagała wentylacji mechanicznej<sup>1,6</sup>. W literaturze odnotowuje się również stosowanie sterydów oraz diuretyków jednakże brakuje dowodów na ich skuteczność<sup>1</sup>. Ponadto opisuje się zatrzymanie gwałtownie rozwijającego się REPO poprzez ponowne zapadnięcie płuca, tj. przez otwarcie drenu u pacjenta z odmą opłucnej i wytworzenie jatrogennej odmy otwartej oraz wpuszczenie płynu opłucnowego do jamy opłucnej<sup>19</sup>.

## Podsumowanie

Obrzęk płuc może być spowodowany nie tylko niewydolnością układu krążenia, ale również wieloma innymi schorzeniami. Ze względu na odmienności w postępowaniu terapeutycznym niezwykle istotna jest wnikliwa diagnostyka różnicowa, która umożliwi szybkie wdrożenie optymalnego leczenia.

## PIŚMIENNICTWO

## Wprowadzenie i kardiogeny obrzęk płuc

1. Matthay MA, Murray JF. 62 Pulmonary Edema. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al, eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition)*. Sixth Edit. Philadelphia, W.B. Saunders, 2016:1096–1117.e5.
2. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: An expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38:1573–1582.
3. West JB, Luks A, West JB. *West's Pulmonary Pathophysiology. The Essentials*, 2017.
4. Arques S, Ambrosi P. Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure. *J Card Fail*. 2011;17:451–458.
5. Murer B, Chilosi M, Hasleton P, Flieder DB. Metastases involving the lungs. In: Hasleton P, Flieder DB, eds. *Spencer's Pathology of the Lung*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000:1375–1407.
6. Matthay MA, Folkersson HG, Clerici C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol Rev*. 2002;82:569–600.
7. Bernard GR, Pou NA, Coggshall JW, et al. Comparison of the pulmonary dysfunction caused by cardiogenic and non-cardiogenic pulmonary edema. *Chest*. 1995;108:798–803.
8. Parker RE, Roselli RJ, Harris TR, et al. Effects of graded increases in pulmonary vascular pressure on lung fluid balance in unanesthetized sheep. *Circ Res*. 1981;49:1164–1172.
9. Berthiaume JM, Kirk JA, Ranek MJ, et al. Pathophysiology of Heart Failure and an Overview of Therapies. In: Buja LM, Butany J. *Cardiovascular Pathology*. Fourth Edition. Elsevier Inc. 2016:271–339.
10. Dobbe L, Rahman R, Elmasyry M, et al. Cardiogenic Pulmonary Edema. *Am J Med Sci*. 2019;358:389–397.
11. Zipes DP, Peter L, Bonow RO, et al. (red). Braunwald Choroby Serca. Redakcja wydania i polskiego Banasiak W, Opolski G, Poloński L. Wrocław, Elsevier Urban&Partner, 2007:539–545.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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). *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
13. Maggioni AP. Epidemiology of heart failure in Europe. *Heart Failure Clin*. 2015;11:625–635.
14. Pappas L, Filippatos G. Congestión pulmonar en la insuficiencia cardiaca aguda: de la hemodinámica a la lesión pulmonar y la disfunción de la barrera alveolocapilar [Pulmonary congestion in acute heart failure: from hemodynamics to lung injury and barrier dysfunction]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:735–738.
15. Maaten, JM, Dunning AM, Mattia MS, et al. Diuretic response in acute heart failure—an analysis from ASCEND-HF. *Am Heart J*. 2015;170:313–321.e4.
16. Straburzyńska-Migaj E, Nessler J. (red). Ostra niewydolność serca w zarysie. Wyd. 2. Gdańsk, Via Medica, 2017.
17. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJC. Correlative Classification of Clinical and Hemodynamic Function After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 1977;39:137–145.
18. Gluecker T, Capasso P, Schnyder P, et al. Clinical and radiologic features of pulmonary edema. *Radiographics*. 1999;19:1503–1507.
19. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:e1–82.
20. Hollenberg SM, Stevenson LW, Ahmad T, et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1966–2011.
21. Favreau-Lessard AJ, Sawyer DB, Francis SA. Anthracycline Cardiomyopathy The Plot Gets Thinner. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e005194.
22. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. for the ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149:209–216.
23. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24:442–463.
24. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J*. 2004;148:43–51.
25. Sibbald WJ, Cunningham DR, Chin DN. Non-cardiac or Cardiac Pulmonary Edema? A Practical Approach to Clinical Differentiation in Critically Ill Patients. *Chest*. 1983;84:452–461.
26. Mebazaa A, M. Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:544–558.

27. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382:1638–1645.
28. Collins S, Storrow AB, Albert NM, et al. Early management of patients with acute heart failure: state of the art and future directions. A consensus document from the Society for Academic Emergency Medicine/Heart Failure Society of America Acute Heart Failure Working Group. *J Cardiac Fail*. 2015;21:27–43.
29. Albert RK, Lakshminarayan S, Hildebrandt J, et al. Increased surface tension favors pulmonary edema formation in anesthetized dogs' lungs. *J Clin Invest*. 1979;63:1015–1018.
30. Wong YW, Fonarow GC, Mi X, et al. Early intravenous heart failure therapy and outcomes among older patients hospitalized for acute decompensated heart failure: Findings from the Acute Decompensated Heart Failure Registry Emergency Module (ADHERE-EM). *Am Heart J*. 2013;166:349–356.
31. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:808–817.
32. Peacock WF, Emerman C, Costanzo MR, et al. Early vasoactive drugs improve heart failure outcomes. *Congest Heart Fail*. 2009;15:256–264.
33. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006;27:330–337.
34. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:161–167.
35. Patel CJ, Bhatt BH, Parikh SN, et al. Bedside Lung Ultrasound in Emergency Protocol as a Diagnostic Tool in Patients of Acute Respiratory Distress Presenting to Emergency Department. *J Emerg Trauma Shock*. 2018;11:125–129.
36. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, et al. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J*. 2008;25:205–209.
37. Adler ED, Goldfinger JZ, Kalman J, et al. Palliative care in the treatment of advanced heart failure. *Circulation*. 2009;120:2597–2606.
38. Oliva F, Mortara A, Cacciatore G, et al. on the behalf of the IN-HF Outcome Investigators. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:1208–1217.
39. Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure in Europe. *Heart Failure Clin*. 2015;11:625–635.
40. Tubaro M, Pascal Vranckx P (Editor), Price S, et al. (ed). The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care. Second edition. Oxford University Press, 2015.

## ARDS

1. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: An expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38:1573–1582.
2. Rezoagli E, Fumagalli R, Bellani G. Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2017;5(14).
3. McNicholas BA, Rooney GM, Laffey JG. Lessons to learn from epidemiologic studies in ARDS. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24:41–48.
4. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315:788–800.
5. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. Drazen JM, ed. *N Engl J Med*. 2017;377:562–572.
6. Matthay MA, Murray JF. 62 - Pulmonary Edema. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al, eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition)*. Sixth Edit. Philadelphia, W.B. Saunders, 2016:1096–1117.e5.
7. Hasleton P, Flieder DB. *Spencer's Pathology of the Lung, Sixth Edition*. Vol 1–2. 6th ed. Cambridge, Cambridge University Press, 2012.
8. *Spencer's Pathology of the Lung*. 6th ed. Cambridge, Cambridge University Press, 2013.
9. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Comparison of the berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:761–767.
10. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med*. 2004;141(6).
11. Thompson BT, Guérin C, Esteban A. Should ARDS be renamed diffuse alveolar damage? *Intensive Care Med*. 2016;42:653–655.
12. Aublanc M, Perinel S, Guérin C. Acute respiratory distress syndrome mimics: The role of lung biopsy. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23:24–29.
13. Gibelin A, Parrot A, Fartoukh M, de Prost N. Rare respiratory diseases in the ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25:29–36.
14. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: An expanded rationale, justification, and supplementary material (Supplementary material 1). *Intensive Care Med*. 2012;38:1573–1582.

15. Komiya K, Akaba T, Kozaki Y, et al. A systematic review of diagnostic methods to differentiate acute lung injury/acute respiratory distress syndrome from cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care*. 2017;21:228.
16. Determann RM, Royakkers AANM, Schaeffers J, et al. Serum levels of N-terminal proB-type natriuretic peptide in mechanically ventilated critically ill patients - relation to tidal volume size and development of acute respiratory distress syndrome. *BMC Pulm Med*. 2013;13(1).
17. Ni Q, Li C, Lin H. Prognostic Value of N-terminal Probrain Natriuretic Peptide for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3472615.
18. Sun Y zhu, Gao Y ling, Yu Q xia, et al. Assessment of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome using B-type brain natriuretic peptide. *J Int Med Res*. 2015;43:802–808.
19. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cozzolino M, et al. Serial measurements of troponin and echocardiography in patients with moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care*. 2016;33:132–136.
20. MeCTus TS, Guallar E, Sokoll L, et al. Progressive myocardial injury is associated with mortality in the acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care*. 2018;48:26–31.
21. Zochios V, Parhar K, Tunnicliffe W, Roscoe A, Gao F. The Right Ventricle in ARDS. *Chest*. 2017;152:181–193.
22. Dobranowski J, Dobranowski AJ, Levinson AJ. *Odkrywanie Radiologii: Interpretacja Radiogramu Klatki Piersiowej*. Kraków, Medycyna Praktyczna, 2020. <https://www.mp.pl/ksiegarnia/produkt/20639>.
23. Zompatori M, Ciccarese F, Fasano L. Overview of current lung imaging in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev*. 2014;23:519–530.
24. Webb WR, Higgins CB. *Thoracic Imaging : Pulmonary and Cardiovascular Radiology*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins (LWW);2016.
25. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali modification of the Berlin definition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:52–59.
26. Pesenti A, Musch G, Lichtenstein D, et al. Imaging in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2016;42:686–698.
27. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. In: *Intensive Care Medicine*. Vol 38. Springer; 2012:577–591.
28. Blanco PA, Cianciulli TF. Pulmonary Edema Assessed by Ultrasound: Impact in Cardiology and Intensive Care Practice. *Echocardiography*. 2016;33:778–787.
29. Sekiguchi H, Schenck LA, Horie R, et al. Critical care ultrasonography differentiates ARDS, pulmonary edema, and other causes in the early course of acute hypoxemic respiratory failure. *Chest*. 2015;148:912–918.
30. Cortellaro F, Ceriani E, Spinelli M, et al. Lung ultrasound for monitoring cardiogenic pulmonary edema. *Intern Emerg Med*. 2017;12:1011–1017.
31. Webb WR, Muller NL, Naidich DP. *High-Resolution CT of the Lung*. 5th ed. Wolters Kluwer; 2014.
32. Vergani G, Cressoni M, Crimella F, et al. A Morphological and Quantitative Analysis of Lung CT Scan in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome and in Cardiogenic Pulmonary Edema. *J Intensive Care Med*. 2020;35:284–292.
33. Komiya K, Ishii H, Murakami J, et al. Comparison of Chest Computed Tomography Features in the Acute Phase of Cardiogenic Pulmonary Edema and Acute Respiratory Distress Syndrome on Arrival at the Emergency Department. *J Thorac Imaging*. 2013;28:322–328.
34. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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;18:891–975.
35. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017;50:1602426.
36. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, et al. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. *Crit Care*. 2013;17:R269.
37. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:67–77.
38. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An official American Thoracic Society/European Society of intensive care medicine/society of critical care medicine clinical practice guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1253–1263.
39. Barnes T, Zochios V, Parhar K. Re-examining Permissive Hypercapnia in ARDS: A Narrative Review. *Chest*. 2018;154:185–195.
40. Koulouras V, Papathanakos G, Papathanasiou A, Nakos G. Efficacy of prone position in acute respiratory distress syndrome patients: A pathophysiology-based review. *World J Crit Care Med*. 2016;5:121.
41. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6:e000420.
42. Moss M, Huang DT, Brower RG, et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380:1997–2008.

## Inne obrzęki niekardiogenne

1. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion*. 2004;44:1774.
2. Korsak J, Baranowski W, Jung A i wsp. *Wýtyczne w Zakresie Leczenia Krwiq i Jej Składnikami Oraz Produktami Krwio-pochodnymi w Podmiotach Lecznicych*; 2020.
3. Vlaar APJ, Binnekade JM, Prins D, et al. Risk faCTors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: A nested case-control study. *Crit Care Med*. 2010;38:771–778.
4. FDA. Transfusion/Donation Fatalities. Published online 2017:1–15. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/report-problem-center-biologics-evaluation-research/transfusiondonation-fatalities>.
5. Van Stein D, Beckers EA, Sintnicolaas K, et al. Transfusion-related acute lung injury reports in the Netherlands: An observational study. *Transfusion*. 2010;50:213–220.
6. Vlaar APJ, Toy P, Fung M, et al. A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 2019;59:2465–2476.
7. Silliman CC. The two-event model of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006;34(5 SUPPL.).
8. Middelburg RA, Van Stein D, Briët E, Van Der Bom JG. The role of donor antibodies in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury: A systematic review. *Transfusion*. 2008;48:2167–2176.
9. Maślanka K. Aktualny stan wiedzy na temat patofizjologii, diagnostyki i zapobiegania TRALI. *Acta Haematol Pol*. 2013;44:274–283.
10. Bux J, Sachs UJH. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol*. 2007;136:788–799.
11. Korsak J, Lata A. Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc – często nierozpoznawana reakcja po przetoczeniu składników krwi. *Pediatr i Med Rodz*. 2015;11:250–258.
12. Gajic O, Rana R, Winters JL, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: Prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:886–891.
13. Sayah DM, Looney MR, Toy P. Transfusion Reactions. Newer Concepts on the Pathophysiology, Incidence, Treatment, and Prevention of Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Crit Care Clin*. 2012;28:363–372.
14. Li G, Kojicic M, Reriani MK, et al. Long-term survival And quality Of life after transfusion-associated pulmonary edema in critically ill medical patients. *Chest*. 2010;137:783–789.
15. Chapman CE, Stainsby D, Jones H, et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion*. 2009;49:440–452.
16. Kuldane SA, Kelher M, Silliman CC. Risk factors, management and prevention of transfusion-related acute lung injury: a comprehensive update. *Expert Rev Hematol*. 2019;12:773–785.
17. Murphy EL, Kwaan N, Looney MR, et al. Risk factors and outcomes in transfusion-associated circulatory overload. *Am J Med*. 2013;126:357.e29–357.e38.
18. Wiersum-Osselton JC, Whitaker B, Grey S, et al. Revised international surveillance case definition of transfusion-associated circulatory overload: a classification agreement validation study. *Lancet Haematol*. 2019;6:e350–e358.
19. Zhou L, Giacherio D, Cooling L, Davenport RD. Use of B-natriuretic peptide as a diagnostic marker in the differential diagnosis of transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion*. 2005;45:1056–1063.
20. Sarai M, Tejani AM. Loop diuretics for patients receiving blood transfusions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2017(12).
21. Bosboom JJ, Klanderman RB, Migdady Y, et al. Transfusion-Associated Circulatory Overload: A Clinical Perspective. *Transfus Med Rev*. 2019;33:69–77.
22. Baumann A, Audibert G, McDonnell J, Mertes PM. Neurogenic pulmonary edema. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51: 447–455.
23. Suhail Najim M, Ali Mohammed Hammamy R, Sasi S. Neurogenic Pulmonary Edema Following a Seizure: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Neurol Med*. 2019;2019:1–4.
24. Finsterer J. Neurological perspectives of neurogenic pulmonary edema. *Eur Neurol*. 2019;81:94–101.
25. Muroi C, Keller M, Pangalu A, Fortunati M, et al. Neurogenic pulmonary edema in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2008;20:188–192.
26. Zhao J, Xuan N xia, Cui W, Tian B ping. Neurogenic pulmonary edema following acute stroke: The progress and perspective. *Biomed Pharmacother*. 2020;130:110478. 8.
27. Busl KM, Bleck TP. Neurogenic pulmonary edema. *Crit Care Med*. 2015;43:1710–1715.
28. Sidoli M. Clinical Commentary. *Br J Psychother*. 1986;3:72–87.
29. Šedý J. Neurogení plicní edém. *Cas Lek Cesk*. 2011;150:147–155.
30. Chen Z, Venkat P, Seyfried D, et al. Brain–Heart InteraCTion. *Circ Res*. 2017;121:451–468.
31. Mayer SA, Lin J, Homma S, et al. Myocardial injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1999;30:780–786.

32. Roberts BW, Karagiannis P, Coletta M, et al. Effects of PaCO<sub>2</sub> derangements on clinical outcomes after cerebral injury: A systematic review. *Resuscitation*. 2015;91:32–41.
33. Caricato A, Conti G, Della Corte F, et al. Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: The role of respiratory system compliance. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2005;58:571–576.
34. Yundt KD, Diringner MN. The use of hyperventilation and its impact on cerebral ischemia in the treatment of traumatic brain injury. *Crit Care Clin*. 1997;13:163–184.
35. Muench E, Bauhuf C, Roth H, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation. *Crit Care Med*. 2005;33:2367–2372.
36. Chi CY, Khanh TH, Thoa LPK, et al. Milrinone therapy for enterovirus 71-induced pulmonary edema and/or neurogenic shock in children: A randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2013;41:1754–1760.
37. Davison DL, Chawla LS, Selassie L, et al. Neurogenic pulmonary edema: Successful treatment with IV phentolamine. *Chest*. 2012;141:793–795.
38. Wohns RN, Tamas L, Pierce KR HJ. Chlorpromazine treatment for neurogenic pulmonary edema. *Crit Care Med*. 1985;13:210.
39. Malik AB. Pulmonary vascular response to increase in intracranial pressure: role of sympathetic mechanisms. *J Appl Physiol Respir Environ Exercise Physiol*. 1977;42:335–343.
40. Lin X, Xu Z, Wang P, Xu Y, Zhang G. Role of PiCCO monitoring for the integrated management of neurogenic pulmonary edema following traumatic brain injury: A case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2016;12:2341–2347.
41. Zhang L, Jin J, Yao J, et al. Effects of Propofol on Excitatory and Inhibitory Amino Acid Neurotransmitter Balance in Rats with Neurogenic Pulmonary Edema Induced by Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016;24:459–471.
42. Deehan SC, Grant IS. Haemodynamic changes in neurogenic pulmonary oedema: Effect of dobutamine. *Intensive Care Med*. 1996;22:672–676.
43. Chen J, Qian C, Duan H, et al. Melatonin attenuates neurogenic pulmonary edema via the regulation of inflammation and apoptosis after subarachnoid hemorrhage in rats. *J Pineal Res*. 2015;59:469–477.
44. Fletcher SJ, Actinson JD. Use of prone ventilation in neurogenic pulmonary oedema. *Br J Anaesth*. 2003;90:238–240.
45. Prodhan P, Casavant D, Medlock MD, et al. Inhaled nitric oxide in neurogenic cardiopulmonary dysfunction: Implications for organ donation. *Transplant Proc*. 2004;36:2570–2572.
46. Hwang GJ, Sheen SH, Kim HS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for acute life-threatening neurogenic pulmonary edema following rupture of an intracranial aneurysm. *J Korean Med Sci*. 2013;28:962–964.
47. Junttila E, Ala-Kokko T, Ohtonen P, et al. Neurogenic pulmonary edema in patients with nontraumatic intracerebral hemorrhage: Predictors and association with outcome. *Anesth Analg*. 2013;116:855–861.
48. Luks AM, Swenson ER, Bärtsch P. Acute high-altitude sickness. *Eur Respir Rev*. 2017;26:1–14.
49. Bärtsch P, Mairbäurl H, Maggiorini M, Swenson ER. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol*. 2005;98:1101–1110.
50. Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. *Lancet*. 2003;361:1967–1974.
51. Stream JO, Grissom CK. Update on high-altitude pulmonary edema: Pathogenesis, prevention, and treatment. *Wilderness Environ Med*. 2008;19:293–303.
52. Maggiorini M, Mélot C, Pierre S, et al. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation*. 2001;103:2078–2083.
53. Hopkins SR, Garg J, Bolar DS, et al. Pulmonary blood flow heterogeneity during hypoxia and high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:83–87.
54. Sartori C, Vollenweider L, Löffler BM, et al. Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema. *Circulation*. 1999;99:2665–2668.
55. Vock P, Fretz C, Franciulli M BP. High-altitude pulmonary edema: findings at high-altitude chest radiography and physical examination. *Radiology*. 1989;170:661–666.
56. Pennardt A. High-altitude pulmonary edema: Diagnosis, prevention, and treatment. *Curr Sports Med Rep*. 2013;12:115–119.
57. Hultgren HN, Honigman B, Theis K, Nicholas D. High-altitude pulmonary edema at a ski resort. *West J Med*. 1996;164:222–227.
58. Zafren K, Reeves JT, Schoene R. Treatment of high-altitude pulmonary edema by bed rest and supplemental oxygen. *Wilderness Environ Med*. 1996;7:127–132.
59. Freeman K, Shalit M, Stroh G, Snowden BD. Use of the Gamow Bag by EMT-basic park rangers for treatment of high-altitude pulmonary edema and high-altitude cerebral edema. *Wilderness Environ Med*. 2004;15:198–201.
60. Oelz O, Maggiorini M, Ritter M, et al. Prevention and treatment of high altitude pulmonary edema by a calcium channel blocker. *Int J Sports Med*. 1992;13(SUPPL. 1):65–68.
61. Fagenholz PJ, Gutman JA, Murray AF, Harris NS. Treatment of high altitude pulmonary edema at 4240 m in Nepal. *High Alt Med Biol*. 2007;8:139–146.
62. Edema HP, Maggiorini M, Rocca HB, et al. Both Tadalafil and Dexamethasone May Reduce the Incidence of. *Ann Intern Med*. 2006;147:497–506.

63. Sartori C, Allemann Y, Duplain H, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2002;346:1631–1636.
64. Van Patot MCT, Leadbetter G, Keyes LE, et al. Prophylactic low-dose acetazolamide reduces the incidence and severity of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol*. 2008;9:289–293.
65. Jones BE, Stokes S, McKenzie S. Management of high altitude pulmonary edema in the himalaya: A review of 56 cases presenting at pheriche medical aid post (4240 m). *Wilderness Environ Med*. 2013;24:32–36.
66. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 SUPPL.).
67. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:702–710.
68. Zamora CA, Baron DA, Heffner JE. Thromboxane contributes to pulmonary hypertension in ischemia-reperfusion lung injury. *J Appl Physiol*. 1993;74:224–229.
69. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:725–736.
70. Imanaka H, Miyano H, Takeuchi M, et al. Effects of nitric oxide inhalation after pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary thromboembolism. *Chest*. 2000;118:39–46.
71. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A, et al. Successful Extracorporeal Membrane Oxygenation Support After Pulmonary Thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1261–1267.
72. Bhattacharya M, Kallet RH, Ware LB, Matthay MA. Negative-Pressure Pulmonary Edema. *Chest*. 2016;150:927–933.
73. Olsson GL, Hallen B. Laryngospasm During Anaesthesia. A Computer-Aided Incidence Study in 136 929 Patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1984;28:567–575.
74. Cascade PN, Alexander GD, Mackie DS. Negative-pressure pulmonary edema after endotracheal intubation. *Radiology*. 1993;186:671–675.
75. Lang SA, Duncan PG, Shephard DA, Ha HC. Pulmonary oedema associated with airway obstruction. *Can J Anaesth*. 1990;37:210–218.
76. Mulkey Z, Yarbrough S, Guerra D, et al. Postextubation pulmonary edema: A case series and review. *Respir Med*. 2008;102:1659–1662.
77. Liu R, Wang J, Zhao G, Su Z. Negative pressure pulmonary edema after general anesthesia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e15389.
78. Fremont RD, Kallet RH, Matthay MA WL. Postobstructive Pulmonary Edema. *Chest*. 2007;131:1742–1746.
79. Lapinsky SE. Acute respiratory failure in pregnancy. *Obstet Med*. 2015;8:126–132.
80. Sibai BM, Mabie WC, Harvey CJ, Gonzalez AR. Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: Analysis of 37 consecutive cases. *Am J Obs Gynecol*. 1987;15:1174–1179.
81. Dennis AT, Solnordal CB. Acute pulmonary oedema in pregnant women. *Anaesthesia*. 2012;67:646–659.
82. Norwitz ER, Hsu CD, Repke JT. Acute complications of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 2002;45:308–329.
83. Bauer ST, Cleary KL. Cardiopulmonary Complications of Pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33:158–165.
84. Thornton CE, Von Dadelszen P, Makris A, et al. Acute pulmonary oedema as a complication of hypertension during pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2011;30:169–179.
85. Duffy JMN, Cairns AE, Magee LA, et al. Standardising definitions for the pre-eclampsia core outcome set: A consensus development study. *Pregnancy Hypertens*. 2020;21:208–217.
86. Fishel Bartal M, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1237–S1253.
87. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Kardiol Pol*. 2019;77:245–326.
88. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4:68–78.
89. Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, et al. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. *BJOG*. 2005;112:1358–1368.
90. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, et al. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: A review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1815–1822.

#### Obrzęk płuc rozprężeniowy

1. Sunderland N, Maweni R, Akunuri S, Karnovitch E. Re-expansion pulmonary oedema: A novel emergency therapeutic option. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016215076.
2. Feller-Kopman D, Berkowitz D, Boiselle P, Ernst A. Large-Volume Thoracentesis and the Risk of Reexpansion Pulmonary Edema. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1656–1661.
3. Taira N, Kawabata T, Ichi T, et al. An analysis of and new risk factors for reexpansion pulmonary edema following spontaneous pneumothorax. *J Thorac Dis*. 2014;6:1187–1192.

4. Maskell NA, Laursen CBB, Gary Lee YC, Rahman NM. *Pleural Disease*. European Respiratory Society; 2020.doi:10.1183/2312508X.erm8720.
5. Ault MJ, Rosen BT, Scher J, et al. Thoracentesis outcomes: A 12-year experience. *Thorax*. 2015;70:127–132.
6. Maskell N; British Thoracic Society Pleural Disease Guideline Group. British Thoracic Society Pleural Disease Guidelines 2010 update. *Thorax*. 2010;65:667–669.
7. Matsuura Y, Nomimura T, Murakami H, et al. Clinical analysis of reexpansion pulmonary edema. *Chest*. 1991;100:1562–1566.
8. Webb WR, Higgins CB. *Thoracic Imaging : Pulmonary and Cardiovascular Radiology*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2016.
9. Sohara Y. Reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia*. 2008;14(4):205–209.
10. Adegboye VO, Falade A, Osinusi K, Obajimi MO. Reexpansion pulmonary oedema as a complication of pleural drainage. *Niger Postgrad Med J*. 2002;9:214–220.
11. Yoon JS, Suh JH, Choi SY, et al. Risk factors for the development of reexpansion pulmonary edema in patients with spontaneous pneumothorax. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:164.
12. Mahfood S, Hix WR, Aaron BL, Blaes P, Watson DC. Reexpansion Pulmonary Edema. *Ann Thorac Surg*. 1988;45:340–345.
13. Echevarria C, Twomey D, Dunning J, Chanda B. Does re-expansion pulmonary oedema exist? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7:485–489.
14. Baik JH, Ahn MI, Park YH, Park SH. High-resolution CT findings of re-expansion pulmonary Edema. *Korean J Radiol*. 2010;11:164–168.
15. Gleeson T, Thiessen R, Müller N. Reexpansion pulmonary edema: Computed tomography findings in 22 patients. *J Thorac Imaging*. 2011;26:36–41.
16. de Wolf SP, Deunk J, Cornet AD, Elbers PW. Case Report: Bilateral reexpansion pulmonary edema following treatment of a unilateral hemothorax. *F1000Res*. 2014;3:318.
17. Kim JJ, Kim YH, Choi SY, Jeong SC, Moon SW. Contralateral reexpansion pulmonary edema with ipsilateral collapsed lung after pleural effusion drainage: a case report. *J Cardiothorac Surg*. 2015;10:68.
18. Dias OM, Teixeira LR, Vargas FS. Reexpansion pulmonary edema after herapeutic thoracentesis. *Clinics*. 2010;65:1387–1389.
19. Nonaka M, Maezawa K, Koike Y, et al. *A Case of Pneumothorax in Which Progression of Reexpansion Pulmonary Edema Was Arrested*. Vol 49;2006.



# Najczęstsze zaburzenia rytmu serca w chorobach układu oddechowego

Aleksandra Górska, Ewa Lewicka

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- U części chorych z zaburzeniami rytmu serca nie stwierdza się patologii w sercu, a arytmia może być spowodowana chorobą układu oddechowego
- Skuteczne leczenie choroby układu oddechowego może prowadzić do ustąpienia arytmii bez konieczności leczenia antyarytmicznego
- Do najczęstszych zaburzeń rytmu serca u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) zalicza się migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), które zwiększa chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów
- U chorych z AF obecność POChP wpływa na progresję arytmii oraz skuteczność jej leczenia
- W astmie najczęściej stwierdza się tachykardię, zwłaszcza u chorych przyjmujących  $\beta_2$ -mimetyki
- Ryzyko wystąpienia AF, szczególnie w astmie źle kontrolowanej, jest istotnie większe w porównaniu do osób bez astmy
- W ciężkiej postaci zespołu bezdechu sennego (OSA, *obstructive sleep apnea*) stwierdzono większe ryzyko AF, innych arytmii oraz nagłych zgonów sercowych (SCD, *sudden cardiac death*) w godzinach nocnych niż w populacji ogólnej
- Leczeniem z wyboru w OSA jest stosowanie dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych, które pozwala na obniżenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym także ryzyka zgonu
- Objawami typowymi dla zajęcia serca w przebiegu sarkoidozy są zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz śródkomorowego, zwykle w postaci bloków przedsionkowo-komorowych, aż po blok całkowity
- Częstoskurcz komorowy i zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego są najczęstszą przyczyną zgonów, w tym SCD u chorych z postacią sercową sarkoidozy (CS, *cardiac sarcoidosis*)

- Leczeniem z wyboru w CS są systemowe glikokortykosteroidy stosowane przewlekle
- W prewencji SCD należy kwalifikować chorych z CS do wszczęcia kardiowertera – defibrylatora

## Wprowadzenie

Zaburzenia rytmu serca zwykle wskazują na występowanie organicznej choroby serca, jednakże u części chorych nie stwierdza się patologii w sercu, a arytmia może być spowodowana chorobą układu oddechowego. Przyczyną zaburzeń rytmu serca może być zaawansowana choroba płuc lub oskrzeli, przejściowe zaburzenia czynnościowe układu oddechowego oraz działanie jatrogenne (zabieg torakochirurgiczny, działania niepożądane leków bronchodylatacyjnych)<sup>1</sup>. Kluczowe znaczenie ma właściwe rozpoznanie rodzaju arytmii oraz choroby układu oddechowego. Arytmia nie zawsze wymaga stosowania leczenia antyarytmicznego, natomiast wdrożenie skutecznego leczenia choroby układu oddechowego może prowadzić do jej ustąpienia. Z drugiej strony, nieleczone zaburzenia rytmu serca mogą pogarszać stan ogólny i wpływać na rokowanie u chorego, szczególnie w przypadku choroby niedokrwiennej czy niewydolności serca (HF, *heart failure*). Częstym objawem, zgłaszanym zarówno w chorobach układu oddechowego, jak i chorobach sercowo-naczyniowych jest duszność. Pozapłucną przyczyną może być: zastawkowa wada serca, HF czy choroba niedokrwienności serca. U chorych z arytmia duszność jest częściej zgłaszana niż uczucie niemiarowej akcji serca i zawsze wymaga różnicowania z zaostrzeniem choroby podstawowej u pacjentów ze schorzeniem układu oddechowego<sup>1</sup>. Duszność jest najczęściej występującym objawem u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), zgłaszanym przez 67% osób z AF, a także drugim co do częstości objawem u pacjentów kierowanych do diagnostyki zaburzeń rytmu – podawanym przez 32% chorych<sup>2</sup>.

### **Przewlekła obturacyjna choroba płuc**

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) zdefiniowana jest wg GOLD (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) jako „często występująca choroba, której można zapobiegać i którą można skutecznie leczyć, charakteryzująca się utrzymującymi się objawami ze strony układu oddechowego i ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, spowodowanym przez nieprawidłowości w drogach oddechowych i/lub przestrzeni pęcherzykowej, wywołane przez istotne narażenie na szkodliwe cząstki lub gazy”<sup>3</sup>. Obecnie POChP stanowi jedną z czterech głównych przyczyn umieralności na świecie i zwiększa ryzyko śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych aż dwu-, trzykrotnie<sup>4</sup>. Najczęstszymi zaburzeniami rytmu serca u chorych na POChP są AF, wieloogniskowy częstoskurcz przedsionkowy (MAT, *multifocal atrial tachycardia*) oraz arytmie komorowe<sup>5</sup>. Coraz więcej danych przemawia za tym, że wśród chorych na POChP obecność AF zwiększa chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, natomiast u chorych z AF obecność POChP wpływa na progresję arytmii oraz skuteczność jej leczenia (kardiowersja, ablacja)<sup>6,7</sup>. W badaniu *Copenhagen City Heart Study* wykazano, że obniżony wskaźnik FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volume in one second*) jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia AF<sup>8</sup>. Ryzyko wystąpienia AF było prawie dwukrotnie większe w grupie chorych z FEV<sub>1</sub> wynoszącym 60–80% wartości należnej, w porównaniu do chorych z FEV<sub>1</sub> >80% (po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, statusu palenia, ciśnienia tętniczego, wskaźnika masy ciała i występowania cukrzycy). W badaniu *Takahata* przedstawiono FEV<sub>1</sub> oraz FVC (*forced vital capacity*) jako niezależne czynniki ryzyka AF, obok płci, wieku, przerostu lewej komory serca oraz stężenia BNP (*B-type*

*natriuretic peptide*)<sup>9</sup>. W innym badaniu kohortowym *Malmo Preventive Project* przedstawiono odwrotną zależność między wartościami FEV<sub>1</sub> oraz FVC a występowaniem AF, po uwzględnieniu wieku, wzrostu, wagi, statusu palenia, skurczowego ciśnienia krwi oraz glikemii na czczo<sup>10</sup>. W badaniach retrospektywnych także udowodniono zależność między POChP oraz AF. Mapel i wsp. wskazywali, że AF występowało aż u 14,3% chorych na POChP, przy tym istotnie częściej niż wśród chorych bez POChP – 10,4% (p <0,001)<sup>11</sup>. Konecny i wsp. również częściej stwierdzali AF u chorych na POChP (23,3% vs. 11% u osób bez POChP, p <0,0001) i wskazywali, że ryzyko jest większe u pacjentów z cięższą postacią POChP<sup>12</sup>. Epizody AF występują znacznie częściej w czasie lub po zaostrzeniu POChP. W grupie 152 chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP u 30% stwierdzono utrwalone AF, a u 12% napadowe AF<sup>13</sup>. Natomiast w grupie 944 chorych monitorowanych po zaostrzeniu POChP częstość epizodów AF była istotnie większa w okresie 90 dni po – w porównaniu do 90 dni poprzedzających to zaostrzenie (RR 1,9; 95% CI 1,6–2,3)<sup>14</sup>. Z kolei u chorych hospitalizowanych z powodu POChP stwierdzono, że pacjenci obciążeni AF mają więcej chorób współistniejących oraz większe ryzyko niewydolności oddechowej i uszkodzenia wątroby, w porównaniu do chorych na POChP bez AF<sup>15</sup>. Leczenie chorych na POChP i AF nie odbiega od zasad postępowania w przypadku tej arytmii w ogólnej populacji. Są także doniesienia na temat dobrych wyników leczenia przy pomocy ablacji w tej grupie chorych<sup>16</sup>. Natomiast do zwalniania częstości rytmu komór u chorych z AF stosuje się głównie niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych, takie jak werapamil lub diltiazem, choć skuteczniejsze są β-blokery i tu preferowane są kardioselektywne β-adrenolityki, mimo że w badaniach retrospektywnych wskazywano na skuteczność także β-blokerów nieselektywnych, które nie wpływały przy tym na śmiertelność wśród chorych na POChP<sup>17,18</sup>.

Wielogniskowy częstoskurcz przedsionkowy ma charakterystyczny obraz elektrokardiograficzny, w którym stwierdza się załamki P o przynajmniej trzech morfologiach, przy tym oddzielone od siebie linią izoelektryczną, ponadto rytm przedsionków wynosi powyżej 100/min, a odstępy P-P, P-R i R-R są zmienne<sup>19</sup>. U chorych na POChP epizody MAT są rejestrowane najczęściej w okresie zaostrzenia choroby, ale także gdy dodatkowo wystąpi zapalenie płuc, zatorowość płucna lub hipokaliemia, hipomagnezemia albo przewlekła choroba nerek<sup>19</sup>. Szybki rytm komór w czasie MAT jest czynnikiem ograniczającym rozkurczowe napełnianie komór i może powodować wzrost ciśnienia napełniania lewej komory, a wtórnie wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej. Ponadto dochodzić może do niedokrwienia miokardium, wystąpienia lub nasilenia HF i zaburzeń perfuzji obwodowej. W leczeniu MAT podstawowe znaczenie ma przeciwdziałanie skurczowi oskrzeli i zapewnienie prawidłowej wymiany gazowej. Leczenie farmakologiczne stosowane jest u chorych z objawowym MAT, u których szybki rytm komór powoduje niedokrwienie mięśnia sercowego, nasila objawy HF lub powoduje zaburzenia perfuzji obwodowej. Wówczas preferowany jest werapamil, natomiast β-blokery, zwłaszcza β<sub>1</sub> selektywny metoprolol, stosowany jest u chorych bez objawów bronchostrykcji, u których mimo podawania werapamilu nie udaje się uzyskać zwolnienia akcji serca. Pomimo obaw przed wystąpieniem skurczu oskrzeli w czasie stosowania β-blokerów, liczne badania i metaanalizy wykazały, że krótko działające β-blokery nie powodują działań ubocznych u chorych na POChP, którzy nie mieli objawów spazmu lub aktywnego skurczu oskrzeli<sup>20</sup>.

U chorych na POChP dość często rejestruje się także komorowe zaburzenia rytmu serca, głównie dodatkowe pobudzenia komorowe (PVC, *premature ventricular contractions*) oraz epizody nieutrwalonego częstoskurczu komorowego (nsVT, *non-sustained ventricular tachycardia*). W jednym z badań obserwowano, że liczba PVCs była znamienne większa u chorych na POChP w porównaniu do grupy kontrolnej (924±493 vs. 35±24), a nsVT rejestrowano u 27% pacjentów z POChP oraz u żadnego pacjenta z grupy kontrolnej<sup>21</sup>. W innym badaniu wykazano, że POChP było niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia częstoskurczu komorowego (VT, *ventricular tachycardia*), w tym po uwzględnieniu wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), czynników demograficznych oraz występowania innych chorób<sup>22</sup>.

Wpływ arytmii komorowych na rokowanie u chorych na POChP jest nieznanym, natomiast stosowanie leków antyarytmicznych u bezobjawowych chorych jest niezalecane z uwagi na brak dowodów na korzyści takiego postępowania, przy potencjalnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, a zwłaszcza proarytmii. U pacjentów objawowych można rozważyć zastosowanie amiodaronu, natomiast sotalol jest raczej niewskazany u chorych z aktywną bronchokonstrykcją, z uwagi na brak selektywności. Istotne znaczenie ma unikanie, o ile to możliwe, leków o znanym wpływie na wydłużenie odstępu QT, takich jak klarytromycyna, azitromycyna, ciprofloksacyna i ketokonazol.

### **Astma**

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której dochodzi do odwracalnej obturacji i skurczu oskrzeli. W rejestrze *Utrecht Health Project* wskazywano, że tachykardia (>100/min) oraz PVCs występowały znamienne częściej u chorych na astmę w porównaniu do grupy kontrolnej: odpowiednio 3% i 4% chorych w grupie z astmą oraz 0,6% i 2% w grupie kontrolnej<sup>23</sup>. Zwrócono przy tym uwagę, że zarówno tachykardię, jak i PVCs stwierdzano częściej u chorych przyjmujących  $\beta_2$ -mimetyki, choć ograniczeniem tego badania jest fakt, że nie zdefiniowano, czy leki te były przyjmowane na stałe, czy tylko na żądanie. Natomiast w dwóch innych badaniach wykazano, że astma zwiększa ryzyko wystąpienia AF<sup>24,25</sup>. W dużym prospektywnym badaniu obserwacyjnym, które objęło blisko 55 tysięcy osób wykazano w czasie średnio 15-letniej obserwacji, że chorzy na astmę mieli o 38% większe ryzyko wystąpienia AF, w porównaniu do osób bez astmy<sup>25</sup>. Przy tym największe ryzyko stwierdzono u chorych ze złą kontrolą astmy i nie miało to związku z częstszym stosowaniem  $\beta_2$ -mimetyków przez tych chorych. Obserwacje na temat związku astmy i AF są o tyle interesujące, że w obu wskazuje się na rolę zapalenia w etiopatogenezie choroby. Dodatkowe znaczenie może mieć dysfunkcja układu autonomicznego, która u chorych z astmą może wpływać na nadmierną reaktywność oskrzeli, a u pacjentów z AF powodować zmiany parametrów elektrofizjologicznych w przedsionkach, co sprzyja wystąpieniu tej arytmii. Biorąc pod uwagę częste występowanie astmy w naszej populacji, należy kłaść nacisk na wczesną identyfikację czynników ryzyka AF u tych chorych, a także na kontrolę jej leczenia.

### **Obturacyjny bezdech senny**

Obturacyjny bezdech senny (OSA, *obstructive sleep apnea*) jest chorobą o etiologii wieloczynnikowej charakteryzującą się powtarzającymi się epizodami bezdechów wynikającymi z zamknięcia górnych dróg oddechowych lub spłyceniem oddychania wynikającym z ich zwężenia i występuje u 5–15% populacji<sup>26</sup>. Powtarzające się epizody bezdechów powodują wzmożony wysiłek oddechowy, zmiany ciśnienia w drogach oddechowych oraz gwałtowne wybudzenia ze snu. Podczas bezdechów w czasie snu dochodzi do spadku saturacji O<sub>2</sub> oraz retencji CO<sub>2</sub>, wzmożonej pracy mięśni klatki piersiowej i brzucha, nadmiernej stymulacji układu współczulnego i wyrzutu amin katecholowych, a w efekcie do gwałtownego otwarcia gardła z głośnym chrapnięciem i gwałtownym przebudzeniem, z podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi, tachykardią oraz hiperwentylacją. Następstwem hiperwentylacji jest hipokapnia, po której oddech zwalnia, następuje zaśnięcie i ponownie zaczyna się proces obturacji górnych dróg oddechowych prowadzący do bezdechu. Podczas tego procesu dochodzi do gwałtownych zmian częstości rytmu serca: bradykardii i tachykardii zatokowej<sup>26</sup>. Zaburzenia oddychania w OSA prowadzą do zwiększonego stresu oksydacyjnego, aktywacji czynników prozakrzepowych oraz dysfunkcji komórek śródbłonna naczyniowego, jak również jego zmian strukturalnych i odkładania się lipidów w ścianie naczynia. Śródbłonek wydziela zwiększone ilości endoteliny-1 i jednocześnie jest mniej wrażliwy na działanie acetylocholiny i tlenu azotu. Zmiany te są przyczyną wielu powikłań, w tym kardiologicznych, takich jak: zaburzenia rytmu serca, nadciśnienia tętniczego, nadciśnienia płucnego oraz zwiększonego ryzyka

zgonu, w tym ryzyka zgonu w czasie snu<sup>27</sup>. Epizody bezdechu, powodując zwiększenie aktywności nerwu błędnego, wywołują bradykardię, natomiast w czasie wybudzenia powrót aktywności oddechowej przywraca wpływ układu współczulnego, rejestrowany jako występujące tuż po bezdechach przyspieszenie akcji serca, a często także tachykardia, zwiększające ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca<sup>28</sup>. Zaburzenia rytmu serca w OSA opisywano już w latach 80. XX wieku. U 48% chorych stwierdzono bradykardię zatokową i bloki przedsionkowo-komorowe, a w innych badaniach PVCs<sup>29-32</sup>. W kolejnych doniesieniach wykazano wpływ OSA na rozwój AF oraz stwierdzono, że w ciężkiej postaci OSA ryzyko wystąpienia tej arytmii jest cztery razy większe w porównaniu do osób bez zaburzeń snu<sup>33-34</sup>. Ponadto w czasie 12-miesięcznej obserwacji chorych z nieleczonym OSA poddanych kardiowersji elektrycznej z powodu AF wykazano, że ryzyko nawrotu arytmii było dwa razy większe w porównaniu do chorych leczonych z powodu OSA<sup>35</sup>. Warte uwagi jest to, że aż u 30% chorych na OSA stwierdza się bradyarytmie występujące w nocy<sup>36</sup>. W badaniu polisomnograficznym widoczne są zwolnienia częstości rytmu serca pod postacią przedłużającej się bradykardii zatokowej związanej z długim epizodem bezdechu lub cykliczne oscylacje rytmu serca, które występują po każdym epizodzie obturacji oraz przywrócenia drożności dróg oddechowych<sup>37</sup>. U chorych przejawiających nadmierną senność w ciągu dnia w rejestracji EKG metodą Holtera także można stwierdzić bradykardię, gdy chory drzemie. Zaburzenia oddychania pod postacią OSA lub spłycenia oddychania stwierdzono u niemal 60% chorych z implantowanym stymulatorem serca<sup>38</sup>. Z uwagi na brak typowych objawów, w tym senności w ciągu dnia, często nie udaje się rozpoznać podłoża bradykardii przed implantacją stymulatora. Wśród chorych z OSA wykazano podwyższone ryzyko występowania zaburzeń rytmu serca. W badaniu *Sleep Health Study* stwierdzono, że w ciężkiej postaci OSA istnieje wyższe ryzyko AF, nsVT oraz złożonej ektopii komorowej niż w populacji ogólnej, nawet po uwzględnieniu wpływu wieku, płci, masy ciała oraz towarzyszącej choroby niedokrwiennej serca<sup>39</sup>. Rozpoznanie OSA wskazuje na ryzyko wystąpienia AF, szczególnie w młodszych grupach wiekowych<sup>40</sup>. Z drugiej strony wśród chorych z AF aż u 45% stwierdza się zaburzenia oddychania w czasie snu<sup>41</sup>. U tych osób mniejsza jest skuteczność kardiowersji farmakologicznej, a większe ryzyko nawrotu AF po przywróceniu rytmu zatokowego, niezależnie od stosowania terapii antyarytmicznej<sup>37</sup>. Co ważne, leczenie przyczynowe OSA pozwala utrzymać rytm zatokowy. W metaanalizie badań obejmujących niemal 4500 chorych na OSA oraz AF leczenie przy pomocy CPAP zmniejszyło ryzyko nawrotu AF o 44%<sup>42</sup>. W badaniu *Sleep Health Study* wskazywano także na PVCs występujące aż u 66% chorych na OSA<sup>39</sup>. Najczęściej rejestrowano przedwczesne pobudzenia komorowe, a ich pojawienie się związane jest z epizodami hipoksemii podczas bezdechów, zwłaszcza u osób ze współistniejącymi chorobami układu krążenia, jak choroba niedokrwienna czy niewydolność serca<sup>43</sup>. Ponadto OSA odgrywa istotną rolę w patogenezie groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca. W tej grupie chorych obserwuje się zwiększoną częstość nagłych zgonów sercowych (SCD, *sudden cardiac death*) w godzinach nocnych, podczas gdy w populacji ogólnej największe ryzyko zgonu z przyczyn arytmicznych występuje w godzinach wczesnorannych<sup>44</sup>. Leczeniem z wyboru w OSA jest stosowanie CPAP (*continous positive airway pressure*). Powietrze podawane do dróg oddechowych pod stałym dodatnim ciśnieniem za pomocą aparatu CPAP utrzymuje drożność górnych dróg oddechowych. Zastosowanie CPAP u chorych na ciężką postać OSA pozwala na obniżenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym także ryzyka zgonu<sup>45</sup>. Zatem skuteczne leczenie OSA ma istotne znaczenie dla ograniczenia występowania zaburzeń rytmu serca i poprawy rokowania sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych.

### **Sarkoidoza**

Zaburzenia rytmu serca stanowią ważny objaw świadczący o zajęciu serca w przebiegu sarkoidozy – uogólnionej choroby ziarniniakowej o nieznannej etiologii, z typową lokalizacją zmian w śródmiąższu płuc. Sarkoidoza serca (CS, *cardiac sarcoidosis*) może być jedyną lub początkową manifestacją

choroby, a także może rozwinąć się po ustąpieniu zmian w płucach. Zajęcie serca w przebiegu sarkoidozy rozpoznaje się u 20–30% chorych, podczas gdy objawy sugerujące CS demonstruje 2–10% chorych<sup>1,46,47</sup>. Na podstawie badań autopsyjnych uważa się jednak, że zajęcie serca w przebiegu sarkoidozy występuje zdecydowanie częściej, u 20–78% osób<sup>1</sup>. W sercu ziarniniaki sarkoidalne lokalizują się w przypodstawnej części przegrody międzykomorowej lub w wolnej ścianie lewej komory, rzadziej w przedsionkach lub prawej komorze<sup>1,48</sup>. Objawami typowymi dla CS są zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz śródkomorowego, zwykle w postaci bloków przedsionkowo-komorowych, aż po blok całkowity występujący u 23–30% chorych<sup>46</sup>. Drugim typowym objawem CS są komorowe zaburzenia rytmu serca. Częstoskurcz komorowy stwierdzano nawet u 23% chorych z CS<sup>46</sup>. Częstoskurcz komorowy i zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego są najczęstszą przyczyną zgonów, w tym SCD u chorych z CS (30–65% zgonów)<sup>1,46</sup>. Zlewne zmiany sarkoidalne oraz włóknienie miokardium są przyczyną rozwoju zastoinowej HF, obarczonej 25-procentową śmiertelnością<sup>49</sup>. Ponadto CS może prowadzić do HF w zależności od zaawansowania zmian ziarniniakowo-włóknistych w mięśni komórek, a także do niedomykalności zastawki mitralnej w wyniku zmian w mięśniach brodawkowatych oraz rozciągnięcia pierścienia zastawki w przebiegu kardiomiopatii<sup>46</sup>. Rzadziej w przebiegu CS występują nadkomorowe zaburzenia rytmu, takie jak: częstoskurcze nadkomorowe, trzepotanie przedsionków lub AF, wynikające z dysfunkcji lewej komory lub procesu włóknienia w obrębie przedsionków<sup>1</sup>. Rzadko w CS stwierdza się wysięk w osierdziu mogący prowadzić do tamponady<sup>46</sup>. Diagnostyka CS i postawienie prawidłowego rozpoznania jest trudne. W diagnostyce obrazowej wykorzystuje się badanie echokardiograficzne, rezonans magnetyczny (najczulsza metoda do oceny zmian zapalnych) oraz SPECT. Metodą z wyboru w diagnostyce nieinwazyjnej jest rezonans magnetyczny serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*) z czułością określaną na poziomie 100%, a swoistością 78%<sup>46</sup>. Ponadto CMR umożliwia lokalizację nacieków ziarniniakowych, obszarów pogrubienia lub ścięczenia miokardium, a także obrazuje odcinkową i globalną funkcję komórek<sup>46</sup>. W badaniu echokardiograficznym nieprawidłowości stwierdza się u 14–77% chorych na sarkoidozę, w tym u osób z prawidłowym zapisem EKG<sup>1,50</sup>. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić chorobę niedokrwienną serca, kardiomiopatię czy nacieki ziarniniakowe innego pochodzenia (np. zapalenie mięśnia sercowego, infekcyjne zapalenie wsierdzia, ziarniniak Wegenera)<sup>46</sup>. Leczeniem z wyboru w CS są systemowe glikokortykosteroidy: np. prednizon w dawce początkowej 0,5–1 mg/kg na dobę przez 1–3 miesiące, następnie kontynuowanie leczenia przez 6–12 miesięcy w dawce zredukowanej pod nadzorem doświadczonego specjalisty. Należy pamiętać, że zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów poniżej 10 mg w przeliczeniu na prednizon zwiększa ryzyko nawrotu choroby oraz ryzyko SCD, stąd u chorych na CS należy rozważyć przewlekłe stosowanie tych leków. Ponadto w prewencji SCD należy kwalifikować chorych z CS do wszczęcia kardiowertera – defibrylatora serca (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*)<sup>1</sup>. W tym kontekście szczególnie istotne są wyniki obserwacji 143 chorych na CS, u których w EKG rejestrowano blok przedsionkowo-komorowy II stopnia typu Mobitz II lub blok całkowity<sup>51</sup>. W tej grupie u 107 chorych (75%) implantowano stymulator serca, u 3 (24%) osób ICD (1 chory odmówił wszczęcia urządzenia). W czasie (mediana) 4,1 lat obserwacji u 23 z 143 chorych (16,1%) wystąpiło nagłe zatrzymanie krążenia (zakończony zgonem u 13 osób). Ponadto u 21 pacjentów zarejestrowano utrwalony VT. Tak więc zatrzymanie krążenia lub VT wystąpiły łącznie u 44 z 143 (30,8%) chorych. Co istotne, zdarzenia te występowały rocznie u 5% chorych z prawidłową LVEF, co wskazuje, że należy poszukiwać innych czynników zagrożenia SCD u chorych na CS, poza dysfunkcją lewej komory. Uważa się, że takie ryzyko prognozuje obecność późnego wzmocnienia pokontrastowego (LGE, *late gadolinium enhancement*) w badaniu CMR, co wskazuje na występowanie obszarów zwłóknienia w miokardium. W metaanalizie, która objęła 760 chorych na CS, wykazano, że tachyarytmie komorowe występowały znacznie częściej i śmiertelność całkowita była większa u pacjentów, u których stwierdzano LGE, w porównaniu do chorych bez LGE w CMR<sup>52</sup>. Natomiast Murtagh i wsp. wskazywali, że LGE może występować

także u chorych na CS z prawidłową (>50%) LVEF, przy tym u osób z LGE ryzyko zgonu lub VT wynosiło 5% rocznie, w porównaniu do 0,24% u chorych bez LGE<sup>53</sup>. Obecnie implantację ICD w prewencji SCD u chorych na CS zaleca się u pacjentów, którzy mają wskazania do stosowania stałej stymulacji serca z powodu występujących u nich zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego, u których stwierdza się ponadto obszary zwłóknienia w sercu (na co wskazuje obecność LGE w CMR), przy tym niezależnie od wielkości LVEF<sup>54</sup>. Natomiast u chorych na CS, LVEF >35% i bez zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego, ale u których jest obecne LGE w obrazowaniu CMR, należy rozważyć wykonanie badania elektrofizjologicznego, a w przypadku indukowania VT w tym badaniu – skierowanie chorego na implantację ICD.

## PIŚMIENNICTWO

1. Hasięc A, Wasiak A, Szufladowicz E i wsp. Zaburzenia rytmu serca w chorobach układu oddechowego. *CHSiN*. 2010; 3:143–152.
2. Martins JL, Fox KF, Wood DA, et al. Rapid access arrhythmia clinic for the diagnosis and management of new arrhythmias presenting in the community: a prospective, descriptive study. *Heart*. 2004;90:877–881.
3. www.goldcopd.org accessed March 1, 2022.
4. Sin DD, Man SFP. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:8–11.
5. Sode B, Dahl M, Nordestgaard B. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals. *Eur Heart J*. 2011;32:2365–2375.
6. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew Paisley study. *Am J Med*. 2002;113:359–364.
7. Christos A, Goudis. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship. *J Cardiol*. 2017;69:699–705.
8. Buch P, Friberg J, Scharling H, et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2003;21:1012–1016.
9. Shibata Y, Watanabe T, Osaka D, et al. Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation: the Takahata study. *Int J Med Sci*. 2011;8:514–522.
10. Johnson LS, Juhlin T, Engström G, Nilsson PM. Reduced forced expiratory volume is associated with increased incidence of atrial fibrillation: the Malmo Preventive Project. *Europace*. 2014;16:182–188.
11. Mapel DW, Dedrick D, Davis K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991–1999. *COPD*. 2005;2:35–41.
12. Konecny T, Park JY, Somers KR, et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2014;114:272–277.
13. Chen CY, Liao KM. The impact of atrial fibrillation in patients with COPD during hospitalization. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2105–2112.
14. Rusinowicz T, Zielonka TM, Zycinska K. Cardiac arrhythmias in patients with exacerbation of COPD. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1022:53–62.
15. Hirayama A, Goto T, Shimada YJ, et al. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and subsequent risk of emergency department visits and hospitalizations for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e006322.
16. Roh S, Choi J, Lee J, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic lung disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:815–822.
17. Chao T, Liu C, Tuan T, et al. Rate-control treatment and mortality in atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;132:1604–1612.
18. You S, An M, Yoon D, et al. Rate control and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and obstructive lung disease. *Heart Rhythm*. 2018;15:1825–1832.
19. McCord J, Borzak S. Multifocal atrial tachycardia. *Chest*. 1998;113:203–209.
20. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD003566.
21. Yildiz P, Tükek T, Akkaya V, et al. Ventricular Arrhythmias in Patients With COPD Are Associated With QT Dispersion. *Chest*. 2002;6:2055–2061.
22. Konecny T, Somers K, Park J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for ventricular arrhythmias independent of left ventricular function. *Heart Rhythm*. 2018;15:832–838.
23. Warnier M, Rutten F, Kors J, et al. Cardiac arrhythmias in adult patients with asthma. *J Asthma*. 2012;9:942–946.

24. Chan W, Yang K, Chao T, et al. The association of asthma and atrial fibrillation – a nationwide population-based nested case-control study. *Int J Cardiol.* 2014;176:464–469.
25. Cepelis A, Brumpton B, Malmo V, et al. Associations of asthma and asthma control with atrial fibrillation risk. Results from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *JAMA Cardiol.* 2018;8:721–728.
26. Hasięc A, Szumowski Ł, Walczak F. Obturacyjny bezdech – senny zabójca. *Wybrane Problemy Kliniczne. Via Medica* 2012.
27. Szymańska J, Dobrowolska-Zarzycka M. Objawy, powikłania i leczenie obturacyjnego bezdechu sennego. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 2013;19:391–396.
28. Gillis AM, Stoohs R, Guilleminault C. Changes in the QT interval during obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1991;14:346–350.
29. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 1983;52:490–494.
30. Randazzo DN, Winters SL, Schweitzer P. Obstructive sleep apnea-induced supraventricular tachycardia. *J Electrocardiol.* 1996;29:65–67.
31. Becker HF, Koeher U, Stammnitz A, Peter J.H. Heart block in patients with sleep apnoea. *Thorax.* 1998;53:29–32.
32. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 1985;88:335–340.
33. Coccagna G, Capucci A, Bauleo S, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in sleep. *Sleep.* 1997;20:396–398.
34. Mehra R, Benjamin EJ, Sahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing. The sleep heart health study. *Am J Resp Crit Care Med.* 2006;173:910–916.
35. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2000;118:372–379.
36. Mitchell AR, Spurrell PA, Sulke N. Circadian variation of arrhythmia onset patterns in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2003;146:902–907.
37. Łoboda D, Simionescu K, Szajerska-Kurasiewicz A i wsp. Zaburzenia rytmu i przewodnictwa w zespole obturacyjnego bezdechu sennego. *WDR.* 2018;47:10–15.
38. Garrigue S, Pepin JL, Defaye P, et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation.* 2007;115:1703–1709.
39. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:910–916.
40. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:565–571.
41. Szymański, FM, Płatek AE, Karpiński G, et al. Obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation: prevalence, determinants and clinical characteristics of patients in Polish population. *Kardiologia Pol.* 2004;72:716–724.
42. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, et al. Meta-analysis of continuous positive airway pressure as a therapy of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 2015;116:1767–1773.
43. Young T, Peppard P, Gottlieb D. Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1217–1239.
44. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2005;352:1206–1214.
45. Marin JM, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365:1046–1105.
46. Magdalena Zagrodzka. Vademecum radiologiczne kardiologa i kardiochirurga – sarkoidoza serca. *KpD.* 2011;2:77–81.
47. David G. Rosenthal, Paco E. Bravo, et al. Management of Arrhythmias in Cardiac Sarcoidosis. *Clin Cardiol.* 2015;10, 635–640.
48. Schulte W, Kirsten D, Drent M, et al. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Sarcoidosis Eur Respir Soc.* 2005;130–149.
49. Sharma OP. Diagnosis of cardiac sarcoidosis: an imperfect science, a hesitant art. *Chest.* 2003;123:18–19.
50. Hyodo E, Hozumi T, Takemoto Y, et al. Early detection of cardiac involvement in patients with sarcoidosis by a non-invasive method with ultrasonic tissue characterization. *Heart.* 2004;90:1275–1280.
51. Nordenswan H, Lehtonen J, Ekström K, et al. Outcome of cardiac sarcoidosis presenting with high-grade atrioventricular block. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11:e006145.
52. Coleman G, Shaw P, Balfour P, et al. Prognostic value of myocardial scarring on CMR in patients with cardiac sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;10:411–420.
53. Murtagh G, Laffin L, Beshai J, et al. Prognosis of myocardial damage in sarcoidosis patients with preserved left ventricular ejection fraction: risk stratification using cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9:e003738.
54. Al-Khatib S, Stevenson W, Ackerman M, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation.* 2018;138:e272–e391.



# Zmiany w układzie oddechowym u chorych z wybranymi nabytymi wadami zastawkowymi serca

Izabela Pisowodzka, Marcin Fijałkowski

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

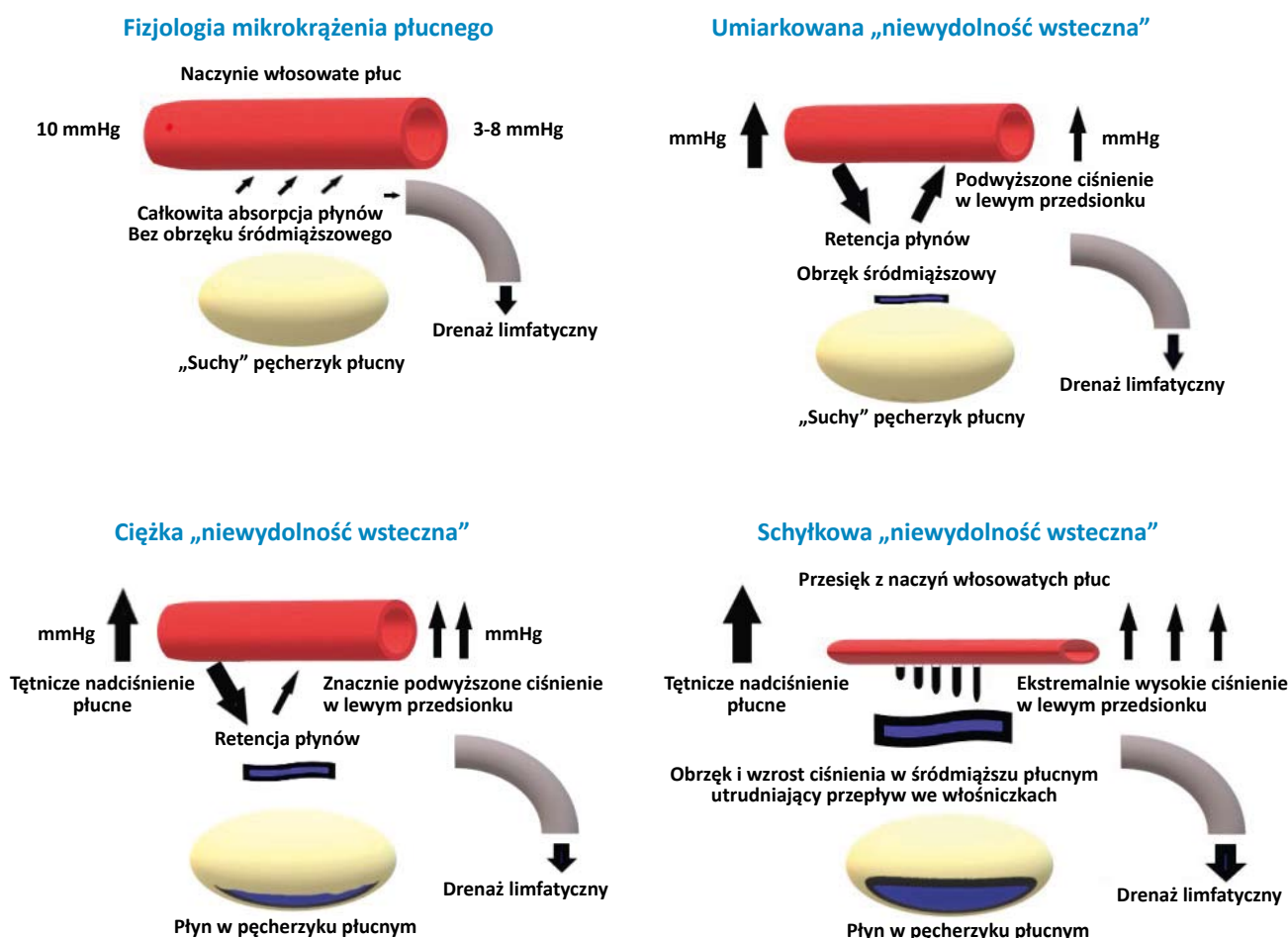
- Zmiany w anatomii i patofizjologii układu krążenia będące konsekwencją wad serca lewego, tj. przeciążenie ciśnieniowe i objętościowe lewej komory i lewego przedsionka, prowadzą do zmian hemodynamicznych – ciśnienia i objętości krwi przepływającej przez łożysko płucne
- Odrębność mikronaczyniowego łożyska płucnego determinuje „suchość” śródmiąższu i pęcherzyków płucnych
- Progresja wad serca lewego, tj. stenoza i niedomykalność zastawki mitralnej i aortalnej, powoduje stopniowy wzrost ciśnienia pozawłośniczkowego, obrzęk śródmiąższu płuc, a następnie pęcherzyków, aż do przewlekłego nadciśnienia płucnego włącznie
- Nawet niewielkie zmiany ciśnienia i objętości jam serca, w badaniach diagnostycznych niewskazujące na ciężką wadę serca, mogą powodować subiektywne uczucie duszności
- Oznaczenie poziomu BNP może być pomocne w tej grupie chorych pod warunkiem ostrożnej interpretacji uwzględniającej obraz kliniczny i echokardiograficzny

## Wprowadzenie

Serce i płuca poprzez system naczyń tętniczych i żylnych są ze sobą wzajemnie związane, a zmiany w anatomii i patofizjologii jednego z nich mają wpływ na funkcjonowanie drugiego. W przypadku wad zastawkowych serca (VHD, *valvular heart disease*) dochodzi do zmian hemodynamicznych – ciśnienia i objętości krwi przepływającej przez łożysko płucne, co w dalszej konsekwencji zaburza prawidłową wymianę gazową. Choroby obu narządów mają często podobny obraz kliniczny, co utrudnia diagnostykę różnicową. Do wspólnych objawów należą m.in. duszność, pogorszenie tolerancji wysiłku czy ból w klatce piersiowej, a wyodrębnienie jednostki chorobowej wymaga rozszerzonej diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej, a w niektórych przypadkach inwazyjnej. Ze względu na złożoną i nieco odrębną patofizjologię wrodzone wady serca oraz wady serca prawego nie będą tematem niniejszego opracowania. Zmiany w krążeniu płucnym/układzie oddechowym zostaną omówione na przykładzie nabytych wad serca lewego.

## Patofizjologia krążenia płucnego

Łożysko mikronaczyniowe płuc wyróżnia się spośród łożysk innych narządów szczególną budową i warunkami hemodynamicznymi. Włośniczki płucne są cieńsze, mają słabo rozwiniętą mięśniówkę gładką, są szerokie z licznymi anastomozami, otaczając każdy pęcherzyk płucny jak „koszycek”, i posiadają największą spośród wszystkich narządów liczbę naczyń chłonnych. Szczególnie istotne jest to, że śladowe ilości płynu, który przesiąka z kapilar płucnych, są w całości reabsorbowane, nie pozwalając na gromadzenie się płynu w śródmiąszku, a następnie w pęcherzykach płucnych. Ciśnienie w naczyniach włosowatych płuc wynosi około 10 mmHg, podczas gdy ciśnienie koloidoosmotyczne około 25 mmHg. Dzięki temu w kapilarach występuje zawsze skierowany do wewnątrz gradient ciśnień wynoszący ok. 15 mmHg. W sytuacji tzw. niewydolności wstecznej, gdy ciśnienie w naczyniach włosowatych płuc stopniowo zaczyna wzrastać, zbliżając się do wartości ciśnienia koloidoosmotycznego, a następnie je przewyższając, filtracja płynu z włośniczek przewyższa reabsorbację, prowadząc do akumulacji płynu w śródmiąszku i ostatecznie w pęcherzykach płucnych. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby gromadzący się płyn zaczyna uciskać kapilary. Powyższe warunki patofizjologiczne mogą być konsekwencją obecności i progresji wad serca lewego (rycina 1).



**Rycina 1.** Schemat mikrokrazenia płucnego. Upośledzone mikrokrazenie płucne: od umiarkowanego do ciężkiego i ostatecznie schyłkowego stadium „mokrego pęcherzyka” spowodowanego progresją wad zastawki mitralnej i/lub aortalnej. Stopniowo wzrastające ciśnienie pozawłośniczkowe zaburza fizjologiczną równowagę zapewnioną przez ciśnienie koloidoosmotyczne przewyższające ciśnienie w naczyniach włosowatych (filtracja netto jest wówczas pomijalna, „suchy śródmiąszk”). Wraz ze wzrostem ciśnienia w naczyniach pozawłośniczkowych śródmiąszk otaczający pęcherzyk stopniowo ulega obrzękowi przez nadmiar filtrowanego płynu i niedostateczną reabsorbację prowadzącą do obrzęku („mokry pęcherzyk”). Ostatecznie ciśnienie przedwłośniczkowe bardzo wzrasta (przewlekłe nadciśnienie płucne).

## Konsekwencje wad zastawki mitralnej i aortalnej w krążeniu płucnym

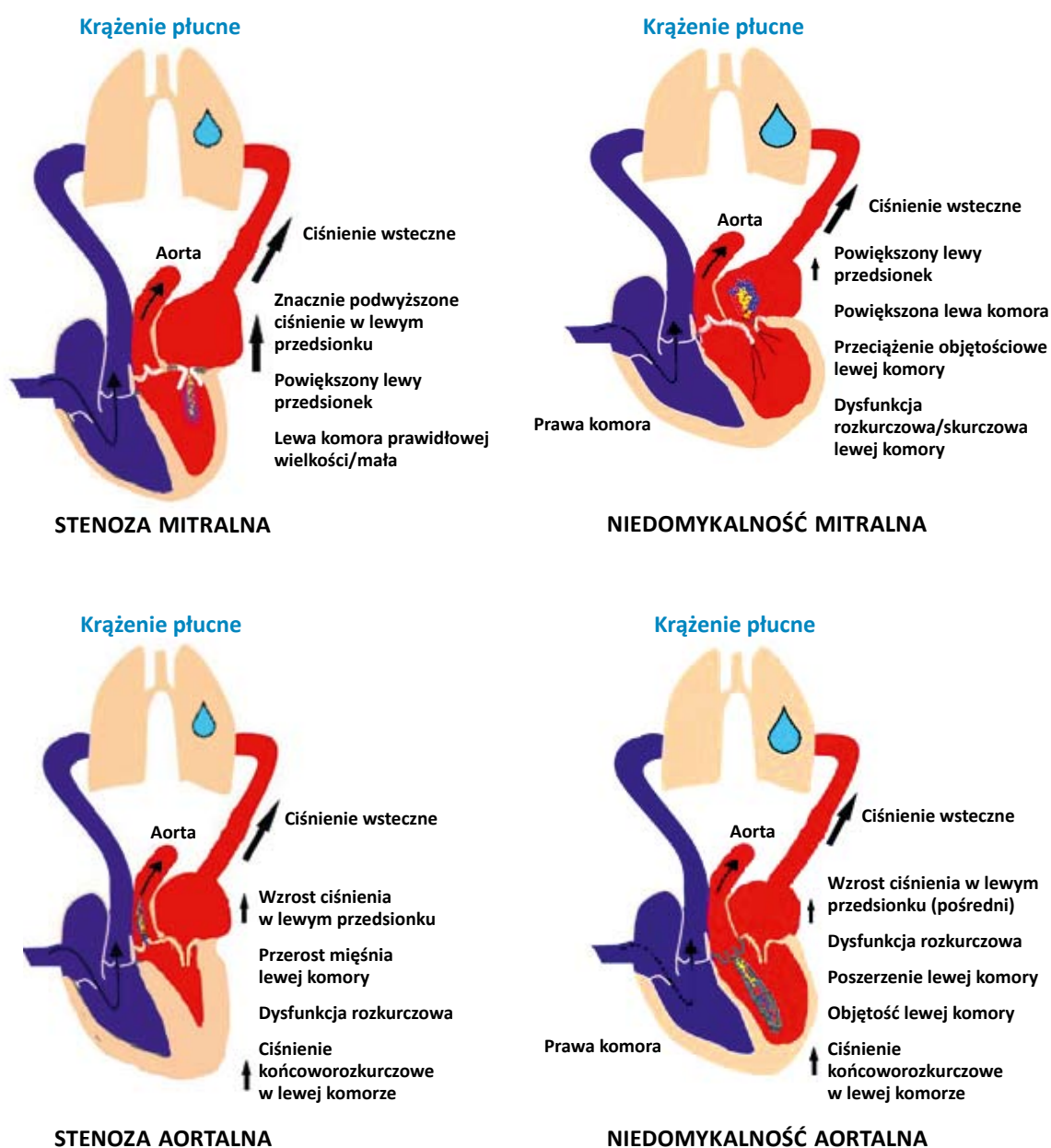
Stenoza mitralna (MS, *mitral stenosis*) może mieć etiologię reumatyczną, degeneracyjną, wrodzoną i popromienną. W zależności od przyczyny morfologia aparatu zastawkowego istotnie się różni, a stopień zaawansowania wady, lokalizacja i nasilenie zwapnień determinują dalsze leczenie. Stenoza mitralna rzadko jest wadą izolowaną (25%), zwykle współistnieje z niedomykalnością zastawki mitralnej (MR, *mitral regurgitation*, 40%), jak również często towarzyszą jej wady zastawki aortalnej (AS, *aortic stenosis*, AR, *aortic regurgitation*). Zwężenie ujścia zastawki mitralnej prowadzi do upośledzenia napełniania lewej komory (LV, *left ventricle*) oraz zastój krwi w lewym przedsionku (LA, *left atrium*). To z kolei skutkuje zwiększeniem ciśnienia w naczyniach żylnych, a następnie tętniczych płuc. Powiększenie LA i zastój krwi często generuje arytmie przedsionkowe, najczęściej migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), które z kolei sprzyja tworzeniu się skrzepin zwykle w uszku, ale także jamie LA. W związku z tym nierzadko pierwszą manifestacją choroby może być AF, a nawet udar mózgu. Bardziej typowe objawy pojawiają się w późnych stadiach choroby, należą do nich duszność, do obrzęku płuc włącznie<sup>1</sup>.

Wady serca lewego powodują wzrost ciśnienia w LA, przy czym wady zastawki mitralnej wpływają na to bezpośrednio, a zastawki aortalnej pośrednio. W MR występuje przeciążenie objętościowe LA, a w MS przeciążenie ciśnieniowe związane z utrudnionym opróżnianiem się LA przez zwężone ujście mitralne. Lewy przedsionek zwiększa swoje wymiary, a z czasem jego ograniczona podatność prowadzi do wzrostu ciśnienia w żyłach płucnych. Przewlekły zastój żylny pociąga za sobą zmiany patologiczne w żyłach i tętnicach płucnych w postaci zwiększenia grubości warstwy mięśniowej, przerostu błony środkowej i tworzenia neointymy w tętniczkach dystalnych. To z kolei zwiększa opór płucny i prowadzi do nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*), zwiększenia obciążenia następczego prawej komory (RV, *right ventricle*), jej przebudowy i dysfunkcji. Na poziomie błony pęcherzykowo-śluzówkowej dochodzi do aktywacji neurohumoralnej (angiotensyna II), uwalniania czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*) i endoteliny, zwiększenia przepuszczalności błony, pogrubienia macierzy pozakomórkowej i w późnej fazie do przebudowy błony pęcherzykowo-śluzówkowej. Konsekwencją jest upośledzenie wymiany gazowej i jego objawy, tj. duszność. Badanie fizykalne i obrazowe badania dodatkowe jak RTG klatki piersiowej czy tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) ujawniają zastój nad płucami, płyn w jamach opłucnowych, obrzęk płuc czy inne zmiany w łożysku płucnym.

Zmiany w miąższu płucnym i obrazie radiograficznym płuc zależą od tego, czy mamy do czynienia z ostrym czy przewlekłym przebiegiem wady. Przy nagłej dekompensacji wad lewego serca, jak np. w ostrej MR, można zaobserwować zastój, cefalizację naczyń płucnych, linie Kerleya oraz śródmiąższowy do pęcherzykowego obrzęku płuc włącznie. Zazwyczaj zmiany te są symetryczne, jednak np. w ostrym prolapsie tylnego płata zastawki mitralnej można zaobserwować asymetryczny obrzęk płuc z zajęciem głównie górnych płatów prawego płuca – ma to związek z anatomią zastawki i żył płucnych. W przypadku przewlekłej, długotrwałej MS można stwierdzić depozyty makrofagów obładowanych syderyną/hemosyderozę i włóknienie śródmiąższowe, a nawet ogniska zwapnienia/kostnienia występujące głównie w środkowych i dolnych obszarach płuc, które nie zawsze korelują ze stopniem PH i hemosyderozą. Ponadto skutkiem przekrwienia biernego, hydrostatycznego obrzęku płuc i pęknięcia naczyń mikrokrążenia płucnego może być rozsiane krwawienie do pęcherzyków płucnych (z zaoszczędzeniem obwodowych części płuc – *window frame effect*), a klinicznie: duszność, krwioplucie i niewydolność oddechowa<sup>2</sup>. Ze względu na postęp diagnostyczny oraz malejącą liczbę przypadków gorączki reumatycznej taki obraz MS w praktyce klinicznej jest obecnie rzadkością w krajach rozwiniętych, w przeciwieństwie do krajów rozwijających się. Z dodatkowych zmian w układzie oddechowym MS mogą towarzyszyć objawy uciskowe wynikające z powiększenia LA, węzłów chłonnych tchawiczo-oskrzelowych

i pnia płucnego – ucisk na nerw krtoniowy wsteczny i w konsekwencji chrypka (objaw Ortnera). Obrzęk błony śluzowej oskrzeli u pacjentów z przewlekłą MS może powodować skurcz oskrzeli oraz sprzyja występowaniu przewlekłego zapalenia oskrzeli. Zastój w krążeniu płucnym może manifestować się nie tylko w postaci duszności, ale i kaszlu. Niezwykle interesującym aspektem jest to, że subiektywne uczucie duszności może pojawić się u pacjenta, u którego obiektywne mierzalne wykładniki w badaniach obrazowych, przynajmniej spoczynkowych, nie wskazują na ciężką wadę serca. Wynika to z pobudzenia mechanoreceptorów płucnych w odpowiedzi na przekrwienie, wynaczynienie płynu w przestrzeni śródmiąższowej płuc i zastój płucny powodujące odruchowe zwiększenie liczby oddechów.

W przypadku AS dochodzi do przeciążenia ciśnieniowego LV, w AR występuje przeciążenie objętościowe LV. W konsekwencji dochodzi do dysfunkcji rozkurczowej i zwiększenia ciśnienia napełniania LV oraz wzrostu ciśnienia w LA, i to właśnie, a nie stopień np. zwężenia czy dysfunkcji skurczowej LV, decyduje o stopniu PH (rycina 2).



**Rycina 2.** Patofizjologiczne następstwa tzw. zjawiska ciśnienia wstecznego (*backpressure phenomenon*). Wpływ *backpressure phenomenon* na krążenie płucne (strzałka) związane odpowiednio z: MS i MR, AS i AR. Często występuje kombinacja (bardzo) podwyższonego ciśnienia w LA, dysfunkcji rozkurczowej skurczowej, przeciążenia objętościowego i podwyższonego ciśnienia wstępnego LV. Należy pamiętać, że w MS funkcja LV może zostać zachowana.

## Rozwój nadciśnienia płucnego w wadach serca lewego

Nadciśnienie płucne może być patofizjologiczną konsekwencją progresji wad serca lewego. Nadciśnienie płucne związane z VHD reprezentuje drugą grupę wg klasyfikacji PH z 2015 roku wg ESC (*European Society of Cardiology*), definiowaną jako potwierdzone cewnikowaniem serca prawego (RHC, *right heart catheterization*) średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP, *mean pulmonary artery pressure*)  $\geq 25$  mmHg ( $>20$  mmHg – propozycja po *The 6th World Symposium in Pulmonary Hypertension – WSPH* z lutego 2018 roku) oraz podwyższone ciśnienie zaklinowania (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*)  $>15$  mmHg lub ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze (LVEDP, *left ventricular end-diastolic pressure*)  $>18$  mmHg przy obecności istotnej wady serca lewego. Zastój żylny i wynikające z niego przekrwienie bierne płuc prowadzi do izolowanego postkapilarnego PH z gradientem przedpłucnym  $<7$  mmHg ( $<7-10$  mmHg wg ACC) mmHg i płucnym oporem naczyniowym (PVR, *pulmonary vascular resistance*)  $<3$  jednostek Wooda ( $<1,5$  wg ACC)<sup>3,4</sup>.

W bardziej zaawansowanym stadium choroby gradient przedpłucny i naczyniowy opór płuc rosną powyżej tych wartości, skutkując mieszanym przed-i postkapilarnym PH. Zastój żylny, odwracalny skurcz tętniczek płucnych, a następnie nieodwracalna przebudowa naczyń płucnych to kolejne etapy tego postępującego procesu. Wzrost ciśnienia napełniania LV i ciśnienia w LA prowadzi do biernego wzrostu ciśnienia w żyłach płucnych, który może spowodować przesiek do pęcherzyków płucnych i ostry obrzęk pęcherzyków płucnych. Następuje zmniejszenie podatności płuc, redukcja pojemności życiowej będąca skutkiem „zastąpienia” powietrza w płucach przez płyn śródmiąższowy czy krew, a klinicznie – zwiększenie częstości oddychania i wysiłek oddechowy. O ile ostra faza może być odwracalna, o tyle długotrwałe utrzymywanie się zwiększonego ciśnienia w żylnym łożysku płucnym może indukować przebudowę przegrody pęcherzykowo-kapilarnej, nadmierne odkładanie kolagenu typu IV, uwalnianie endoteliny-1 i nieodwracalny zwiększony opór płucny. W dekompensacji krążenia na skutek niewydolności RV PAP może się obniżyć, pomimo wysokiego oporu płucnego, a wynika to z upośledzonej funkcji i zmniejszonej objętości wyrzutowej RV. Zmiany adaptacyjne układu krążenia, w tym łożyska płucnego, zaawansowanie i przewlekłość wady serca determinują odwracalność PH po zastosowanym leczeniu, także kardiochirurgicznym. W przypadku interwencyjnego leczenia MS i zmniejszenia ciśnienia w LA obserwuje się szybki spadek PAP. Z kolei po leczeniu zabiegowym MR, gdzie wzrost PH jest skutkiem przeciążenia objętościowego, redukcja PAP następuje wolniej.

Objawami charakterystycznymi dla PH spowodowanego wadami zastawkowymi serca lewego są duszność wysiłkowa, typu *orthopnoe* i napadowa duszność nocna. Należy jednak podkreślić, że pacjenci mogą być przez długi czas bezobjawowi. Podczas wysiłku fizycznego rzut serca wzrasta około trzy-, czterokrotnie. Niskooporowe i podatne łożysko płucne adaptuje się poprzez rekrutację i poszerzenie tętniczek płucnych, dalszy spadek oporu płucnego i umiarkowany stopniowy wzrost PAP. W obecności istotnej wady zastawki lewego serca przy podwyższonym ciśnieniu w LA i przy zmniejszonej podatności naczyń płucnych PH pojawiające się podczas wysiłku nie jest tylko prostą konsekwencją zwiększonego rzutu serca i może być wczesnym markerem choroby zwłaszcza u pozornie bezobjawowych pacjentów.

Częstość występowania PH w poszczególnych wadach lewego serca różni się m.in. w zależności od stopnia zaawansowania wady i przyjętego kryterium ciężkości PH, i tak np. w AS wynosi ok. 15–30%, w MS  $>40\%$ , w pierwotnej MR do 30% ( $<20\%$  u pacjentów bezobjawowych z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricle ejection fraction*), a wtórnej MR 37–62% dla spoczynkowego PH. Wartości te wzrastają w odniesieniu do wysiłkowego PH, zwłaszcza dla MS – nawet do 79%. Nadciśnienie płucne zwykle ma charakter łagodny, rzadziej umiarkowanie podwyższony, najrzadziej ciężki<sup>5</sup>.

## Cewnikowanie serca

Pomiary ciśnień, rzutu serca oraz ocena czynności komór i niedomykalności zastawek za pomocą wentrykulografii i aortografii stosuje się w sytuacjach, w których pomiary nieinwazyjne są niejednoznaczne lub niespójne z oceną kliniczną. Jeżeli jedynym kryterium kwalifikującym do zabiegu jest podwyższone PAP, wówczas parametry echokardiograficzne wymagają potwierdzenia pomiarami inwazyjnymi (tabela 1)<sup>6</sup>.

**Tabela 1.** Przykładowe wyniki RHC w poszczególnych wadach zastawkowych<sup>6</sup>

Stenoza mitralna		Niedomykalność aortalna		Stenoza aortalna	
Ciśnienie (mmHg) EDP/ESP		Ciśnienie (mmHg) EDP/ESP		Ciśnienie (mmHg) EDP/ESP	
RA (średnie)	6	RA (średnie)	9	RA (średnie)	6
RV	60/7	RV	60/8	RV	30/8
PA	55/44	PA	58/26	PA	30/12
PCWP	26	PCWP	30	PCWP	18
LV	120/6	LV	150/25	LV	219/18
Ao	120/80	Ao	150/40	Ao	138/80

Ao (aorta) – aorta, EDP/ESP (*end-diastolic/end-systolic pressure*) – ciśnienie końcoworozkurczowe/końcowoskurczowe, LV (*left ventricle*) – lewa komora, PA (*pulmonary artery*) – tętnica płucna, PCWP (*pulmonary capillary wedge pressure*) – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, RA (*right atrium*) – prawy przedsionek, RV (*right ventricle*) – prawa komora

## BNP (*brain natriuretic peptide*, mózgowy peptyd natriuretyczny)

Zarówno w warunkach powodujących przeciążenie objętościowe, jak MR lub AR, czy też ciśnieniowe, jak w przypadku AS, rozciągnięcie kardiomiocytów może powodować wzrost BNP. Zwiększenie osoczowego stężenia tego biomarkera odzwierciedla dekompensację mięśnia serca na skutek istotnie zmienionych warunków hemodynamicznych. Ponadto jest to związane z PAH indukowanym wysiłkiem fizycznym oraz obniżoną rezerwą kurczliwości i gorszą tolerancją wysiłku. Na podstawie badań oceniających znaczenie kliniczne i prognostyczne BNP w VHD stwierdzono związek z klasą czynnościową NYHA (*New York Heart Association*) i znaczenie rokownicze zwłaszcza w ciężkiej AS, ale także MR. Ponadto BNP odgrywa rolę w kwalifikacji bezobjawowych pacjentów do leczenia interwencyjnego w AS, przy czym jego wartość musi być powtarzalnie zwiększona powyżej trzykrotności wartości prawidłowych skorygowanych względem wieku i płci<sup>6</sup>. W jednym z badań oceniano zależność między stężeniem BNP ciężkością VHD ocenianą za pomocą echokardiografii u chorych z prawidłową LVEF i izolowaną wadą zastawkową. We wszystkich VHD zaobserwowano związek BNP z wielkością LA i wartością PAP. U pacjentów z izolowaną VHD i zachowaną LVEF wartości BNP mogą jednak pozostawać w normie pomimo istotnego remodelingu serca. Oznacza to, że poziom BNP nie może jednoznacznie i wiarygodnie identyfikować pacjentów z istotną VHD. To oczywiście utrudnia wskazanie VHD jako przyczyny duszności. Z kolei podwyższone wartości BNP współwystępowały u pacjentów z obniżoną tolerancją wysiłku, i dlatego wzrost BNP u pacjentów pozornie bezobjawowych wymaga dalszej oceny. Oznaczanie stężenia BNP może być pomocne u wszystkich pacjentów z ciężką VHD pod warunkiem ostrożnej interpretacji uwzględniającej obraz kliniczny i echokardiograficzny<sup>7,8,9</sup>.

## Podsumowanie

Podsumowując, VHD może wpływać na krążenie płucne i prowadzić do PH. Różne rodzaje VHD jako wspólny mianownik mają, niezależnie od funkcji LV (jak np. w MS), „niewydolność wsteczną” charakteryzującą się zmianą patofizjologii mikrokrążenia płucnego ostatecznie prowadzącą do zmian strukturalnych. U chorych z PH ryzyko operacji kardiochirurgicznej jest podwyższone, a naprawa/wymiana zastawki nie zawsze skutkuje ich ustąpieniem.

## PIŚMIENNICTWO

1. Braunwald E. Choroby serca. Urban & Partner, 2007.
2. Woolley K, Stark P. Pulmonary Parenchymal Manifestations of Mitral Valve Disease. *RadioGraphics*. 1999;19:965–972.
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37:67–119.
4. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801913.
5. Magne J, Pibarot P, Sengupta PP, et al. Pulmonary Hypertension in Valvular Disease. *J Am Coll Cardiol Imag*. 2015;8:83–99.
6. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [published correction appears in *Eur Heart J*. 2022 Feb 18]. *Eur Heart J*. 2022;43:561–632.
7. Sharma V, Stewart RA, Lee M, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with valvular heart disease. *Open Heart*. 2016;3:e000184.
8. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1099–1106(120).
9. Bergler-Klein J, Gyöngyösi M, Maurer G. The role of biomarkers in valvular heart disease: focus on natriuretic peptides. *Can J Cardiol*. 2014;30:1027–1034.



# Zatorowość płucna jako problem interdyscyplinarny

Marcin Kurzyna, Adam Torbicki

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Zatorowość płucna (PE, *pulmonary embolism*) jest najgroźniejszą manifestacją żylną choroby zakrzepowo-zatorowej i stanowi stan bezpośredniego zagrożenia życia
- Przy podejrzeniu PE należy ocenić obecność niestabilności hemodynamicznej, czyli wstrząsu i hipotonii, bo postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne różni się istotnie w PE wysokiego i niewysokiego ryzyka
- U pacjentów z niestabilnością hemodynamiczną algorytm diagnostyczny nakazuje wykonanie angio-tomografii komputerowej klatki piersiowej (CTPA, *computed tomography pulmonary angiogram*) lub przyłóżkowej echokardiografii w trybie pilnym
- W diagnostyce pacjentów z PE niewysokiego ryzyka należy ocenić kliniczne prawdopodobieństwo choroby na podstawie skal punktowych lub własnego doświadczenia klinicznego
- W zależności od klinicznego prawdopodobieństwa należy wykonać oznaczenie stężenia D-dimeru, a następnie CTPA
- W trakcie trwania procesu diagnostycznego pacjent z podejrzeniem PE powinien otrzymać leczenie przeciwzakrzepowe
- Leczenie PE wysokiego ryzyka polega na zastosowaniu tzw. pierwotnej reperfuzy, czyli terapii trombolitycznej, embolektomii chirurgicznej lub metod przezcewnikowych
- Leczenie PE niewysokiego ryzyka w ostrej fazie polega na stosowaniu leczenia przeciwzakrzepowego heparyną, heparynami drobnocząsteczkowymi, fondaparinuksem lub lekami z grupy bezpośrednich doustnych antykoagulantów (DOAC, *direct oral anticoagulants*)
- Przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe po epizodzie PE powinno trwać co najmniej trzy miesiące, a leki z grupy DOAC są preferowanymi preparatami
- Każdy pacjent, który po trzymiesięcznym okresie adekwatnego leczenia przeciwzakrzepowego nie powróci do pełnej wydolności fizycznej, powinien być oceniony pod kątem występowania przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego



## Wprowadzenie

Trudno wskazać inną chorobę, która bardziej łączy kardiologię i pneumonologię, jak zatorowość płucna (PE, *pulmonary embolism*). Anatomicznie rozgrywa się na terenie płuc, ale dotyczy naczyń, a więc struktur należących do układu krążenia. Przyczyną zgonu pacjenta jest najczęściej ostra niewydolność prawej komory serca, ale towarzyszy jej niewydolność oddechowa. Skrzepliny blokujące tętnice płucne upośledzają przepływ krwi, ale również możliwość wymiany gazowej, czyli najważniejszej funkcji płuc. W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze zagadnienia związane z patofizjologią, diagnostyką i terapią PE w kontekście wpływu na funkcje układów krążenia i oddechowego.

## Patofizjologiczne podłoże objawów ostrej zatorowości płucnej

Skrzepliny powodujące zatory w tętnicach płucnych w 90% przypadków pochodzą z żył głębokich kończyn dolnych. Rzadszymi źródłami zatorów płucnych są sploty żyłne miednicy mniejszej i żyły kończyn górnych. Ta ostatnia lokalizacja coraz częściej wiąże się z urządzeniami medycznymi, które umieszczane są w żyłach centralnych górnej połowy ciała, takich jak elektrody stymulatorów, cewniki i porty naczyniowe do chemioterapii oraz zastawki mózgowo-przedsionkowe. Pośród czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTED, *venous thromboembolic disease*) znajdują się przewlekła niewydolność serca (CHF, *chronic heart failure*) i przewlekłe choroby układu oddechowego, zwłaszcza w okresie zaostrzenia. Również choroby nowotworowe płuc są czynnikiem istotnie zwiększającym ryzyko zachorowania na PE.

Wśród objawów ostrej PE znajdują się duszność, *tachypnoe*, krwioplucie, ale także tachykardia, ból w klatce piersiowej i omdlenie. Duszność i *tachypnoe* to najczęstsze objawy ostrej PE, a u ich podłoża leży hipoksemia o różnym nasileniu. Ponad 60% chorych na PE ma obniżoną saturację krwi, a ponad 80% nieprawidłowy gradient pęcherzykowo-włośniczkowy<sup>1</sup>. U pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc i serca głównym objawem PE może być nasilenie przewlekłej występującej duszności. Typowy wynik badania gazometrycznego krwi tętniczej w ostrej PE to hipoksemia, hipokapnia i alkalozja oddechowa. Główną przyczyną hipoksemii jest zaburzony stosunek wentylacji do perfuzji spowodowany zablokowaniem przepływu w części płuc. Dodatkowo dochodzi do obrzęku kapilar płucnych w obszarach, w których kompensacyjnie wzrasta przepływ. Obniżona pojemność minutowa prowadzi do deficytu tkankowego dostarczania tlenu, zwiększonej ekstrakcji tlenu przez tkanki obwodowe, a w konsekwencji do istotnego spadku saturacji krwi żyłnej wpływającej do płuc. Ponieważ część łożyska płucnego pozostaje zamknięta przez skrzepliny, przepływ płucny pod zwiększonym ciśnieniem kierowany jest w całości do jego pozostałej, drożnej części. Tym samym krwinki czerwone i zawarta w nich hemoglobina mają skrócony czas kontaktu z powietrzem pęcherzykowym. Kolejną przyczyną prowadzącą do spadku ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej jest prawo-lewy przeciek odtlenowanej krwi przez drożny otwór owalny (PFO, *patent foramen ovale*). Jest to spowodowane wzrostem ciśnienia krwi w prawym przedsionku, odwróceniem gradientu ciśnień pomiędzy przedsionkami i otwarciem czynnościowo zamkniętego PFO. Drożny PFO stwierdza się u około 30% pacjentów z PE i jest on czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia zatorowości skrzyżowanej, w tym udaru mózgu<sup>2</sup>.

Wystąpienie krwioplucia jest związane z podwójnym unaczynieniem płuc przez tętnice płucne i tętnice oskrzelowe. Najczęściej pochodzi ono z tworzącego się ogniska zawałowego. W płucach zawał płuca nie ma charakteru trwałej martwicy obserwowanej w przypadku zawału serca. Krwioplucie spowodowane PE ma niewielkie nasilenie i ustępuje w trakcie leczenia przeciwzakrze-

powego. Wystąpienie krwawienia o większej objętości oraz jego nasilenie w trakcie leczenia zawsze nakazuje poszukiwanie innych przyczyn, takich jak choroba nowotworowa, infekcja swoista lub rozstrzenia oskrzeli.

Ból w klatce piersiowej związany z ostrą PE może mieć charakter opłucnowy lub wieńcowy. Ból o typie opłucnowym jest spowodowany tworzeniem się ogniska zawałowego, które najczęściej związane jest z opłucną. Ból wieńcowy może wiązać się z niedokrwieniem mięśnia prawej komory, bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych lub nasileniem niedokrwienia serca związanego z obecnością przewlekłych zwężeń. Według danych Rejestru ZATPOL najczęściej nie można jednoznacznie zakwalifikować charakteru bólu, bo w grupie 1112 pacjentów z potwierdzoną PE, aż u 29% chorych ból w klatce piersiowej opisano jako nieokreślony. Typowy ból opłucnowy stwierdzono natomiast u 16% pacjentów, a dolegliwości dławicowe u 17% chorych.

Tachykardia jest wyrazem aktywacji układu współczulnego i mechanizmem kompensacyjnym, który pozwala utrzymać ciśnienie tętnicze i pojemność minutową serca na poziomie zapewniającym perfuzję narządową. Omdlenie w PE świadczy o przejściowym zaburzeniu perfuzji mózgowej i jest objawem wskazującym na gorsze rokowanie<sup>3</sup>.

## Diagnostyka ostrej zatorowości płucnej

Zasady diagnostyki i leczenia ostrej PE zależą od obecności zaburzeń hemodynamicznych spowodowanych obecnością skrzeplin w tętnicach płucnych. Według aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2019 roku wyróżnia się ostrą PE wysokiego ryzyka, która przebiega z niestabilnością hemodynamiczną<sup>2</sup>. Kryteria niestabilności hemodynamicznej to zatrzymanie krążenia, wstrząs obturacyjny i przetrwała hipotensja (tabela 1). Pozostałe przypadki klasyfikuje się jako PE niewysokiego ryzyka.

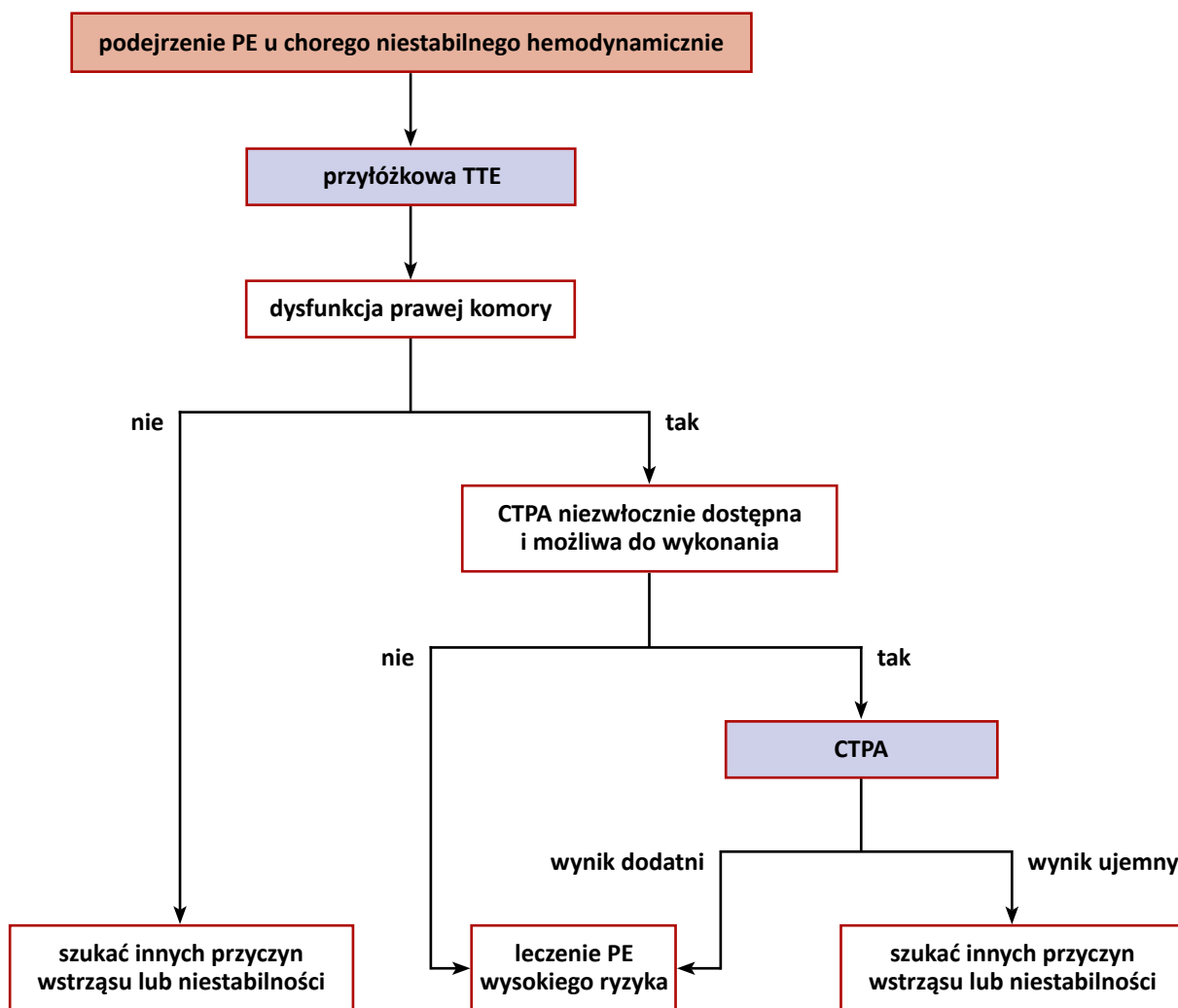
**Tabela 1.** Kryteria niestabilności hemodynamicznej pacjenta z podejrzaną lub rozpoznaną ostrą PE wg wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i postępowania w ostrej PE (2019)<sup>2</sup>

Zatrzymanie krążenia	Konieczność prowadzenia resuscytacji krążeniowo-oddechowej
Wstrząs obturacyjny	Skurczowe BP <90 mmHg lub konieczność stosowania leków naczynioskurczowych w uzyskaniu BP ≥90 mmHg, mimo odpowiedniego wypełnienia łóżyska naczyniowego oraz hipoperfuzja narządowa (zaburzenia świadomości, chłódna i wilgotna skóra, oliguria/anuria, podwyższone stężenie mleczanów w surowicy)
Przetrwała hipotensja	Skurczowe BP <90 mmHg lub obniżenie skurczowego BP ≥40 mmHg utrzymujące się ponad 15 minut, które nie jest spowodowane przez arytmie, hipowolemię lub stan septyczny

BP (*blood pressure*) – ciśnienie tętnicze krwi

W przypadku podejrzenia PE wysokiego ryzyka należy dążyć do jak najszybszego wyjaśnienia przyczyny zaburzeń hemodynamicznych, traktując PE jako jedno z potencjalnych rozpoznań. Alternatywne diagnozy to ostry zespół wieńcowy (ACS, *acute coronary syndrome*), rozwarstwienie aorty, tamponada serca, odma płučna, dekompensacja CHF, wstrząs oligowolemiczny lub septyczny. W zależności od dostępności i uwarunkowań płynących ze stanu pacjenta zaleca się natychmiastowe wykonanie przyłóżkowej echokardiografii. W przypadku obecności cech przeciążenia prawej komory serca kolejnym krokiem jest wykonanie pilnej angiografii metodą tomografii komputerowej (CTPA, *computed tomography pulmonary angiogram*) w celu jednoznacznego potwierdzenia PE jako ich przyczyny, o ile istnieją takie możliwości. Jeśli w echokardiografii nie stwierdzi się cech ostrego serca płucnego, wyklucza to PE jako przyczynę wstrząsu lub hipotensji i nakazuje

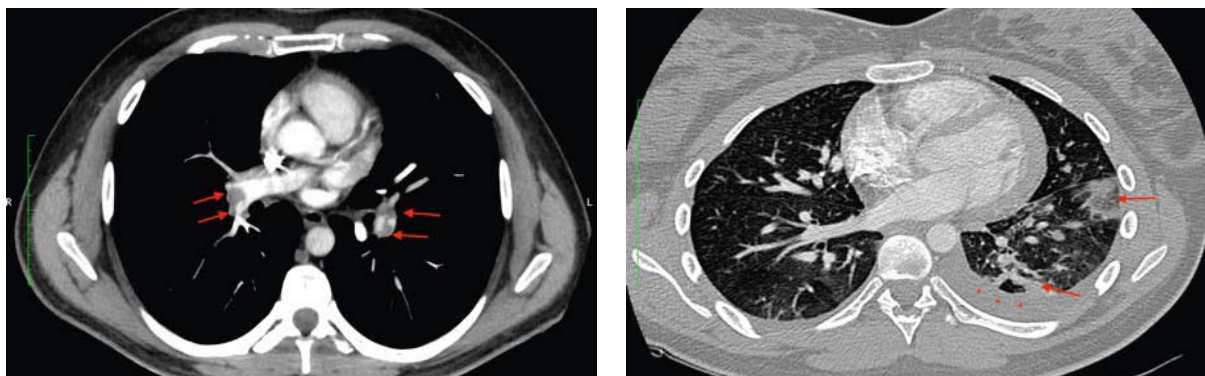
kontynuowanie diagnostyki różnicowej niestabilności hemodynamicznej. Jeśli CTPA można wykonać natychmiast lub szybciej niż echokardiografię, a stan kliniczny pacjenta pozwala na jego transport do pracowni tomografii komputerowej, to można badanie echokardiograficzne wykonać w drugiej kolejności. Ma to znaczenie w ocenie ciężkości PE oraz późniejszego nieinwazyjnego monitorowania skuteczności leczenia. Jeśli nie można przeprowadzić potwierdzającego PE doraźnego badania CTPA, to obecność cech ostrego serca płucnego u osoby niestabilnej hemodynamicznie z sugestywnym obrazem klinicznym upoważnia do wdrożenia tzw. terapii reperfuzyjnej. Algorytm diagnostyczny dla pacjenta z podejrzeniem PE wysokiego ryzyka przedstawiono na rycinie 1.



**Rycina 1.** Algorytm diagnostyczny dla pacjentów z podejrzeniem ostrej PE wysokiego ryzyka wg wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej (2019)<sup>2</sup>.

PE (*pulmonary embolism*) – zatorowość płucna, TTE (*transthoracic echocardiography*) – echokardiografia przezklatkowa, CTPA (*computed tomography pulmonary angiogram*) – angio-CT tętnic płucnych

Współczesna diagnostyka ostrej PE niewysokiego ryzyka jest oparta o CTPA. Jest to badanie obrazowe, które w bardzo wiarygodny sposób ocenia drożność tętnic płucnych do poziomu odgałęzień segmentowych. Na poziomie subsegmentowym wiarygodność CTPA jest niższa. Dlatego włączenie leczenia przeciwzkrzepowego w izolowanej PE z pojedynczymi skrzeplinami na poziomie subsegmentowym wymaga podejmowania indywidualnych decyzji<sup>4</sup>. Dodatkowo CTPA dostarcza wielu informacji o stanie miąższu płuc i innych narządów klatki piersiowej (rycina 2). W czasie wykonywania CTPA z innych wskazań – najczęściej onkologicznych – w 2,6% przypadków stwierdza się incydentalną PE<sup>5</sup>.



**Rycina 2.** Angiografia płucna metodą CT (A) i CT płuc wysokiej rozdzielczości (B). Widoczne obustronnie zlokalizowane skrzepliny na poziomie tętnic płatowych (panel A, czerwone strzałki) oraz ogniska zawałowe w płucu lewym (panel B, czerwone strzałki) i płyn w opłucnej (czerwone gwiazdki)

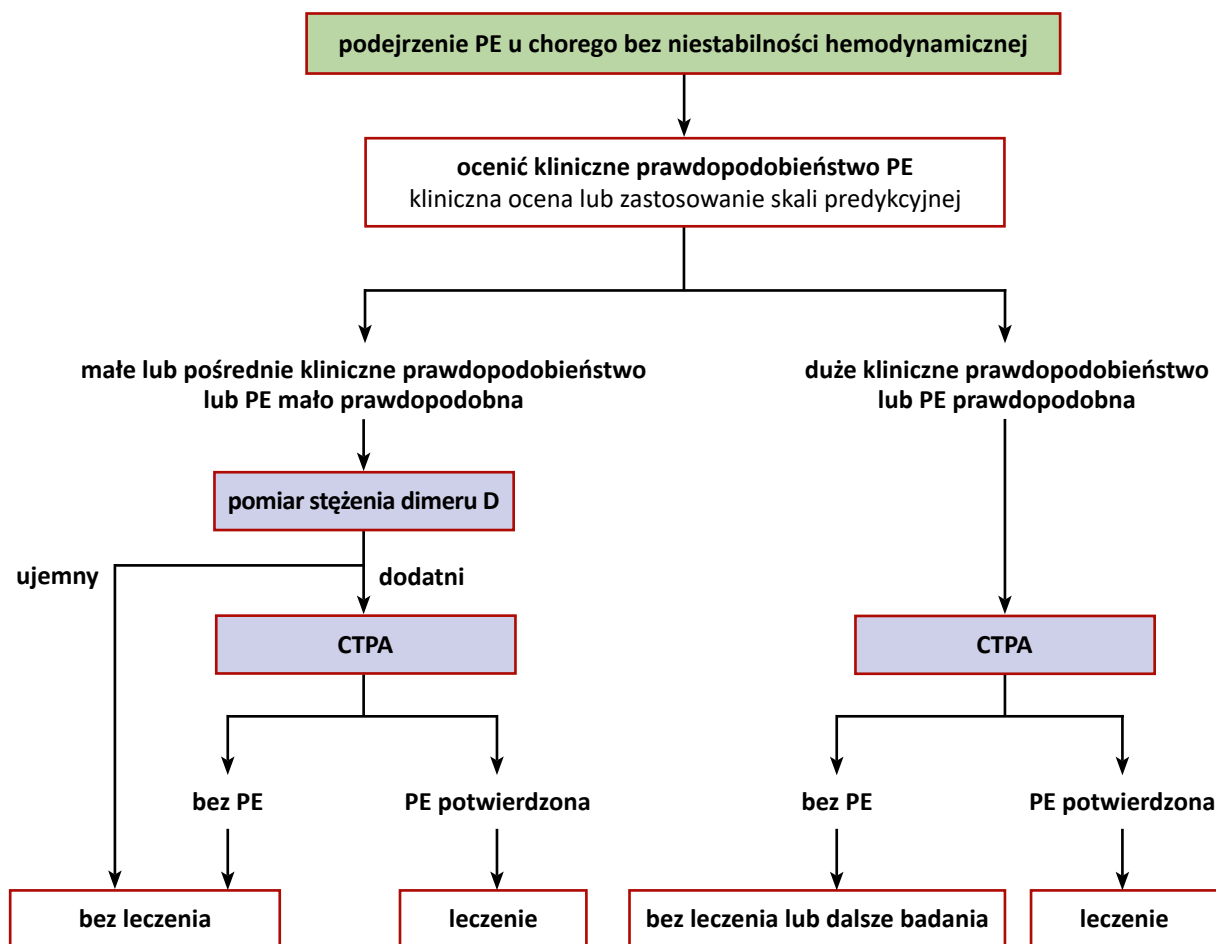
CT (computed tomography) – tomografia komputerowa

Analizy grup pacjentów zgłaszających się do szpitalnych oddziałów ratunkowych z podejrzeniem ostrej PE wskazują, że odsetek osób, u których podejrzenie to zostanie potwierdzone, nie przekracza 30% w Europie i 10% w USA<sup>6,7</sup>. Wynika z tego, że w praktyce proces diagnostyczny częściej kończy się wykluczeniem niż potwierdzeniem PE. Ważne, aby proces diagnostyczny był w pełni zgodny z aktualnymi wytycznymi, ponieważ odstępstwa od ustalonych standardów postępowania zwiększają częstość nawrotów VTED oraz śmiertelność szpitalną i obserwowaną po wypisie<sup>8</sup>. Ważna jest także świadomość, że aktualne wytyczne pozwalają w niektórych sytuacjach na wykluczenie ostrej PE i odstąpienie od leczenia przeciwzakrzepowego bez konieczności wykonywania CTPA. W praktyce najczęściej wykorzystywane jest oznaczanie stężenia D-dimerów w połączeniu z metodą oceny klinicznego prawdopodobieństwa PE. Ocena klinicznego prawdopodobieństwa może być wykonana za pomocą skal punktowych, takich jak skala genewska lub skala Wellsa, ale może się również opierać na ocenie wynikającej z własnego doświadczenia klinicznego. Tradycyjnie stosowano trzy poziomy klinicznego prawdopodobieństwa (niskie, umiarkowane, wysokie), ale w ostatnim czasie częściej stosowana jest skala dwustopniowa określająca kliniczne prawdopodobieństwo jako „mało prawdopodobne” lub „prawdopodobne”. Oznaczanie stężenia D-dimeru, które z założenia służy do wykluczania ostrej PE, ma zastosowanie w grupie prawdopodobieństwa klinicznego określonego jako niskie i umiarkowane albo w PE „mało prawdopodobnej”. W interpretacji wyniku należy posługiwać się wartością normy określoną przez producenta testu, która wynosi zazwyczaj 500 ng/ml. Dla pacjentów powyżej 50. roku życia można użyć wartości dopasowanej do wieku za pomocą następującego wzoru:<sup>9</sup>

$$\text{górną granicą normy D-dimeru} = \text{wiek} \times 10 \text{ ng/ml}$$

Inną metodą jest zastosowanie algorytmu YEARS, gdzie górna granica normy pozwalająca na wiarygodne wykluczenie PE została przesunięta do wartości 1000 ng/ml u pacjentów bez klinicznych objawów zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych (DVT, *deep vein thrombosis*), bez krwiopłucia i z alternatywnym rozpoznaniem, które w ocenie lekarza jest bardziej prawdopodobne niż w PE<sup>10</sup>. Negatywna wartość predykcyjna stężenia D-dimerów u pacjentów z chorobami płuc pozostaje wysoka, zmniejsza się natomiast czułość związana z częstszym występowaniem wyników nieprawidłowych z innych przyczyn. W grupie 237 pacjentów hospitalizowanych w oddziale chorób płuc z powodu zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i raka płuca prawidłowe stężenie D-dimeru stwierdzono odpowiednio u 49% i 25%<sup>11</sup>. Należy podkreślić, że wykonywanie oznaczenia D-dimeru bez klinicznego podejrzenia PE nie poprawia wiarygodności diagnostyki ostrej PE i prowadzi do wykonywania kolejnych niepotrzebnych testów diagnostycznych.

Podstawowy algorytm diagnostyczny dla pacjentów z podejrzeniem ostrej PE niewysokiego ryzyka przedstawiono na rycinie 3.



**Rycina 3.** Algorytm diagnostyczny dla pacjentów z podejrzeniem ostrej PE przebiegającej bez niestabilności hemodynamicznej (niewysokiego ryzyka) na podstawie wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej (2019)<sup>2</sup>.

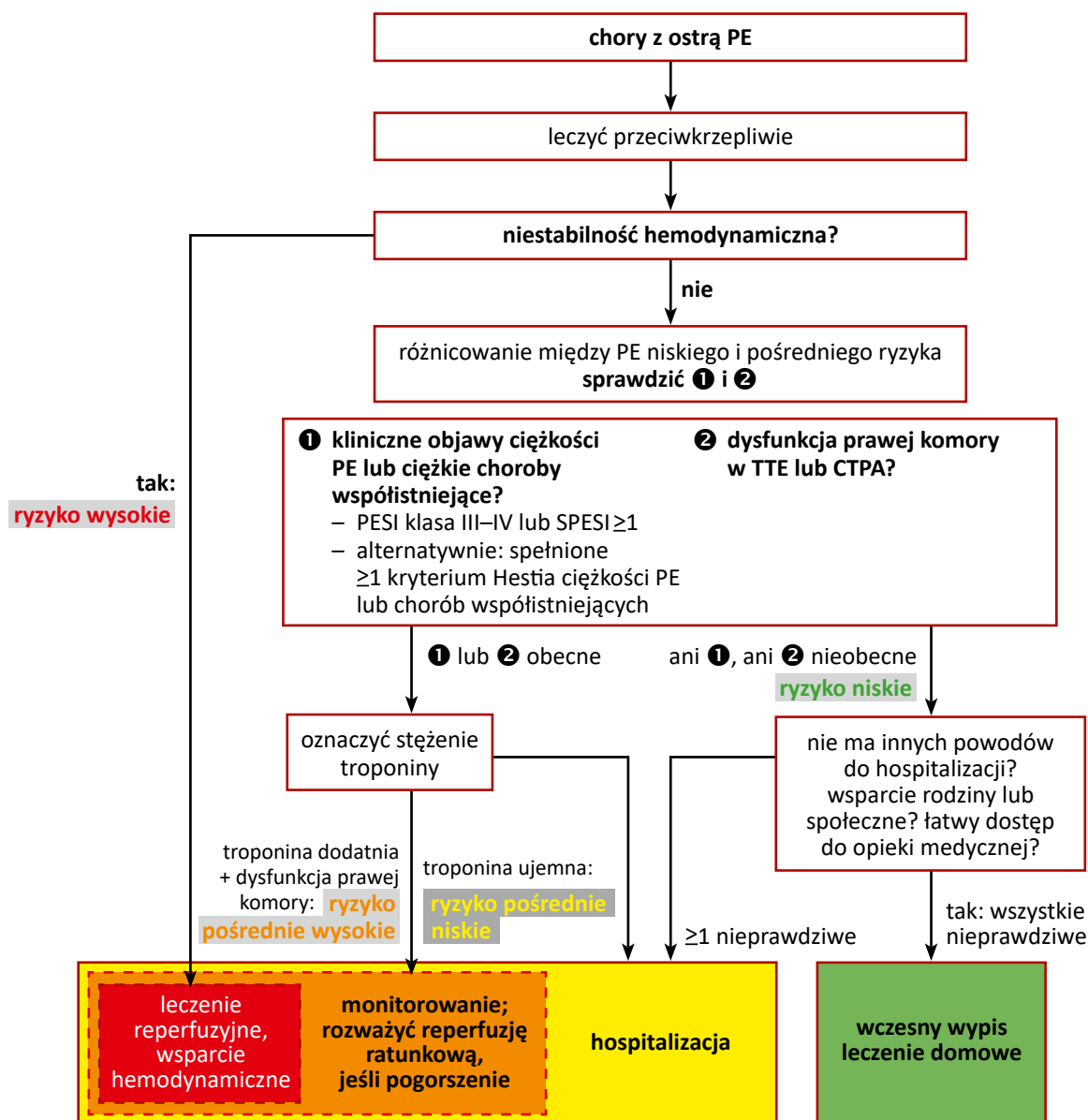
CTPA (*computed tomography pulmonary angiography*) – angio-CT tętnic płucnych, PE (*pulmonary embolism*) – zatorowość płucna

Oprócz CTPA w diagnostyce ostrej PE można wykorzystywać badania scyntygraficzne płuc lub poszukiwać skrzeplin w układzie żylnym za pomocą badania ultrasonograficznego. W badaniu ultrasonograficznym żył kończyn dolnych stwierdza się obecność skrzeplin u mniej niż 50% pacjentów z potwierdzoną PE. Stwierdzenie obecności skrzeplin w żyłach głębokich kończyn dolnych warunkuje zastosowanie takiego samego leczenia, jak w PE niewysokiego ryzyka, jeśli chodzi o wybór leku i czas leczenia. W wybranych przypadkach można na tym etapie zakończyć proces diagnostyczny PE, co ma znaczenie w grupach pacjentów z przeciwwskazaniami do CTPA, takimi jak kobiety ciężarne lub osoby uczulone na jodowe środki kontrastowe. Zaleca się natomiast przeprowadzenie stratyfikacji prognostycznej, tak jakby PE potwierdzono.

Rozpoznanie ostrej PE u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc jest trudne ze względu na obserwowaną przewlekle duszność, a także na skłonność do zaostrzeń wynikających z różnych przyczyn. W POChP przebiegającej z całkowitą niewydolnością oddychania należy zwrócić uwagę na obniżenie przewlekle podwyższonego  $p\text{CO}_2$ , wywiad przebytej VTED i współistnienie choroby nowotworowej<sup>12</sup>. Każdy epizod zaostrzenia POChP przebiegający „nietypowo” powinien stanowić przesłankę do wysunięcia podejrzenia PE. Z metod obrazowych największe znaczenie ma CTPA ze względu na wysoką wiarygodność w ocenie naczyń płucnych oraz możliwość uzyskania dodatkowych informacji o stanie płuc i narządów śródpiersia. Przydatność scyntygrafii płuc jest ograniczona, niemniej techniki oparte o tomograficzną akwizycję obrazu scyntygrafii perfuzyjnej (SPECT, *single photon emission computed tomography*) połączone z fazą wentylacyjną lub badaniem CT (SPECT/CT) zmniejszają odsetek wyników niekonkluzywnych<sup>13</sup>.

## Leczenie ostrej fazy zatorowości płucnej

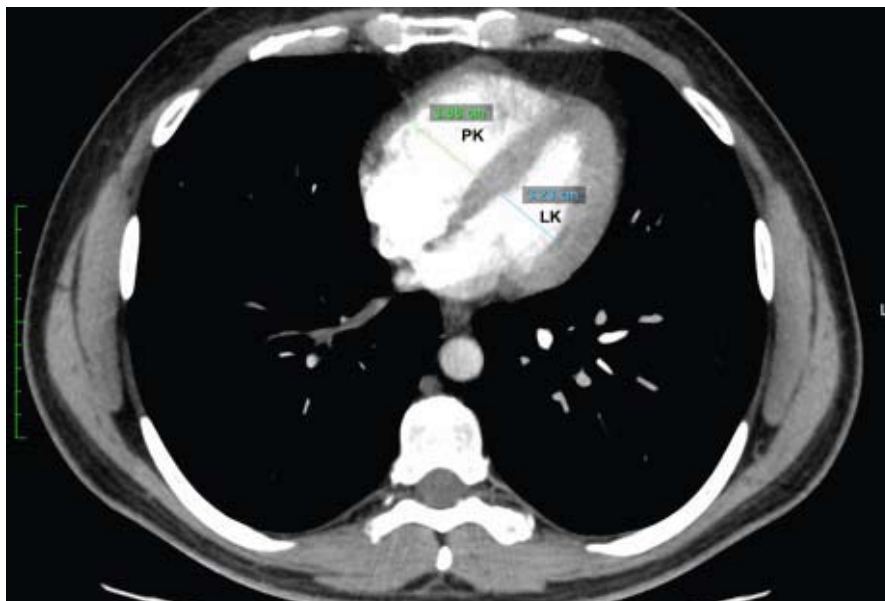
Sposób leczenia ostrej PE zależy od stanu klinicznego pacjenta, który nie zawsze wprost koreluje z liczbą i lokalizacją skrzeplin w tętnicach płucnych. Zaleca się stosowanie kompleksowej oceny ryzyka zgonu w oparciu o analizę objawów klinicznych, obecności chorób współistniejących, przeciążenia prawej komory serca i potwierdzonej laboratoryjnie martwicy mięśnia sercowego (rycina 4). W ocenie klinicznej zastosowanie ma skala PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*) w jej oryginalnej lub uproszczonej wersji (sPESI). Ocena kliniczna integruje ryzyko związane z ciężkością hemodynamiczną PE oraz zagrożenie wynikające z obecności chorób współistniejących, zmniejszających rezerwę czynnościową i zwiększających ryzyko powikłań leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjenci z przewlekłymi chorobami układu oddechowego, CHF, a także z chorobą nowotworową zawsze znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka zgonu. U części pacjentów klasyfikowanych jako osoby niskiego ryzyka wczesnego zgonu według skali klinicznych stwierdza się jednak dysfunkcję prawej komory, a nawet podwyższone stężenia troponiny sercowej, co pogarsza rokowanie.



**Rycina 4.** Algorytm stratyfikacji ryzyka wczesnego zgonu w PE na podstawie wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i postępowania w ostrej PE (2019)<sup>2</sup>.

CTPA (*computed tomography pulmonary angiogram*) – angio-CT tętnic płucnych, PE (*pulmonary embolism*) – zatorowość płucna, PESI (*pulmonary embolism severity index*) – skala ciężkości PE, TTE (*transthoracic echocardiography*) – echokardiografia przezklatkowa

W ocenie stopnia dysfunkcji prawej komory można wykorzystać badanie echokardiograficzne lub badanie CTPA, które zostało wykonane dla celów diagnostycznych. Stwierdzenie wymiaru prawej komory większego niż komory lewej na poziomie obrazującym cztery jamy serca świadczy o przeciążeniu prawej komory (rycina 5).



**Rycina 5.** Pomiar wielkości komór serca w CTPA. Stosunek wielkości prawej do lewej komory wynosi  $>1$  (3,88 cm/3,23 cm).

Ze względu na wysoką śmiertelność w ostrej PE wysokiego ryzyka, przekraczającą 20%, zaleca się szybkie zastosowanie tzw. pierwotnego leczenia reperfuzyjnego. Należą do niego leczenie trombolityczne, embolektomia chirurgiczna i techniki kardiologii interwencyjnej. Już w czasie prowadzenia diagnostyki pacjent z podejrzeniem ostrej PE wysokiego ryzyka powinien otrzymać leczenie dożylnie heparyną niefrakcjonowaną. Równolegle powinno się korygować zaburzenia hemodynamiczne i niewydolność oddechową. Szczególnie niebezpieczne są spadki systemowego ciśnienia tętniczego, które upośledzają perfuzję wieńcową przeciążonej prawej komory. Wśród amin presyjnych przeciwdziałających hipotensji rekomenduje się noradrenalinę w ewentualnym połączeniu z dobutaminą. Tachykardia ma charakter kompensacyjny, dlatego nie należy jej korygować za pomocą leków beta-adrenolitycznych, które dodatkowo upośledzają kurczliwość prawej komory. Należy również pamiętać o czasowym odstawieniu przyjmowanych przewlekle leków hipotensyjnych. Niewydolność oddechowa jest najczęściej możliwa do wyrównania za pomocą tlenoterapii biernej. Ze względu na brak tendencji do hiperkapni nie należy obawiać się wysokich przepływów tlenu i stosowania masek pozwalających na uzyskanie wysokich wartości  $FiO_2$ . Jeśli zachodzi potrzeba mechanicznej wentylacji, powinno się unikać wysokich wartości dodatniego ciśnienia końcowo-wydechowego (PEEP, *positive end-expiratory pressure*) i dużych objętości oddechowych. Nieinwazyjne wspomaganie wentylacji nie ma szerszego zastosowania w leczeniu ostrej PE. Prowadzi się natomiast badania nad zastosowaniem pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) żylna-tętniczej w leczeniu niestabilnych hemodynamicznie pacjentów z ostrą PE, jako pomost do leczenia chirurgicznego lub interwencyjnego.

Spośród terapii reperfuzyjnych nadal leczeniem z wyboru pozostaje leczenie trombolityczne. Lekiem najczęściej stosowanym jest tkankowy aktywator plazminogenu (alteplaza), który może być stosowany w dwóch schematach dawkowania: 100 mg podawane w ciągu dwóch godzin lub dawka dostosowana do masy ciała 0,6 mg/kg (maksymalnie 50 mg) podawana w ciągu 15 min.

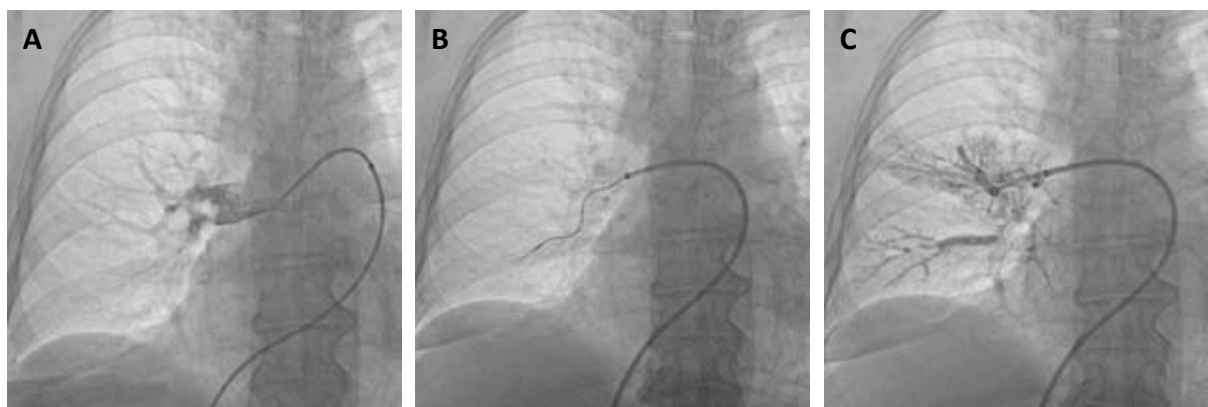
Czynnikiem ograniczającym zastosowanie leczenia trombolitycznego jest ryzyko powikłań krwotocznych, które wynosi 9,9% dla wystąpienia poważnego krwawienia i 1,7% dla krwawienia do OUN<sup>14</sup>. Bezwzględne przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego obejmują: czynne krwawienie, udar krwotoczny lub udar mózgu o nieznaną etiologię w wywiadzie, udar niedokrwienny w okresie ostatnich sześciu miesięcy, nowotwór ośrodkowego układu nerwowego, poważny uraz, zabieg chirurgiczny lub uraz głowy w ostatnich trzech tygodniach i skazę krwotoczną. Embolektomia chirurgiczna wykonywana z użyciem krążenia pozaustrojowego jest skuteczną metodą leczenia, rekomendowaną dla pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego, a zwłaszcza dla tych, u których takie leczenie było nieskuteczne (rycina 6).



**Rycina 6.** Materiał skrzeplinowy usunięty w trakcie embolektomii chirurgicznej. Zdjęcie dzięki uprzejmości dr. Dariusza Zielińskiego, Oddział Kardiochirurgii, Szpital Medicover, Warszawa.

Wyniki leczenia kardiochirurgicznego są dobre, ale w dużej mierze zależą od czasu skierowania pacjenta na zabieg. Dostępność tej metody leczenia jest ograniczona liczbą zespołów kardiochirurgicznych gotowych podjąć się doraźnego wykonania embolektomii płucnej oraz występowaniem chorób współistniejących wpływających na rokowanie. Czasem jako przygotowanie do embolektomii płucnej zastosowanie znajduje żyłno-tętnicze ECMO, pozwalając pewnej objętości krwi z żył systemowych na ominięcie zawężonego skrzeplinami łóżyska płucnego i powrót po utlenowaniu i pod odpowiednim ciśnieniem do krążenia tętniczego systemowego. Odciąża to prawą komorę i wspomaga systemowy przepływ tkankowy. Zabiegi interwencyjne stosowane w leczeniu PE polegają na podawaniu leku trombolitycznego bezpośrednio do tętnicy płucnej lub na mechanicznej fragmentacji i ewakuacji zatorów. Ich skuteczność jest ograniczona przez rozmiar skrzeplin, który w PE jest znacznie większy niż w tętnicach wieńcowych (rycina 7). Po ustabilizowaniu stanu klinicznego pacjenta za pomocą leczenia reperfuzyjnego powinno się kontynuować leczenie przeciwzakrzepowe heparyną niefrakcjonowaną dożylnie, a następnie heparynami drobnocząsteczkowymi i lekami doustnymi.





**Rycina 7.** Embolektomia przezskórna za pomocą urządzenia Cleaner XT. Panel A – angiografia prawej tętnicy dolnołatawowej przed zabiegiem. Panel B – urządzenie Cleaner XT w użyciu. Panel C – umiarkowana poprawa przepływu przez naczynia dolnego płata płuca prawego.

W ostrej PE niewysokiego ryzyka podstawową formą terapii w ostrej fazie jest leczenie przeciwwskrzepowe. Wciąż najszerszej stosowane są heparyny drobnocząsteczkowe, ale także heparyna niefrakcjonowana, fondaparinux i bezpośrednie doustne antykoagulanty (DOAC, *direct oral anti-coagulants*), które pozwalają na prowadzenie terapii doustnej od początku leczenia (rivaroksaban i apiksaban). Grupą wymagającą szczególnej uwagi są pacjenci, którzy mają prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego krwi, ale w badaniach obrazowych prezentują objawy przeciążenia prawej komory, a badania laboratoryjne ujawniają podwyższone stężenie troponin sercowych. Tę grupę według wytycznych ECS/ERS określa się jako PE pośredniego-wysokiego ryzyka. Pacjenci z ostrą PE pośredniego-wysokiego ryzyka powinni być hospitalizowani w oddziałach intensywnego nadzoru ze względu na około 5-procentowe ryzyko dekompensacji układu krążenia. W razie dekompensacji niewydolności prawej komory serca wskazane jest wdrożenie leczenia jak w PE wysokiego ryzyka (wtórna reperfuzja). Elektywne zastosowanie leczenia trombolitycznego lub technik kardiologii interwencyjnej u pacjentów z PE pośredniego-wysokiego ryzyka zagrożonych pogorszeniem jest obecnie przedmiotem intensywnych badań. Wydaje się, że przedłużone do 12–24 godzin podawanie małych dawek trombolityku przez specjalne cewniki umieszczone w obrębie skrzeplin mogą mieć zastosowanie u pacjentów najbardziej zagrożonych dekompensacją układu krążenia.

Na drugim biegunie ciężkości przebiegu choroby znajdują się pacjenci z PE niskiego ryzyka. Śmiertelność 30-dniowa w tej grupie chorych nie przekracza 1%, więc można rozważyć leczenie ambulatoryjne lub szybki wypis do domu. W kwalifikacji do leczenia domowego pomocne mogą być kryteria Hestia (tabela 5)<sup>15</sup>. Jeśli odpowiedź na każde z wymienionych w nich pytań będzie negatywna, pacjent może być bezpiecznie leczony ambulatoryjnie. W takiej sytuacji należy upewnić się, że współpraca ze strony pacjenta będzie dobra, a możliwości systemu opieki zdrowotnej pozwolą zapewnić pomoc w sytuacji nagłego pogorszenia. Warto również wspomnieć, że badania, które potwierdziły bezpieczeństwo leczenia ostrej PE poza szpitalem, dopuszczają zazwyczaj 24–48-godzinny pobyt pacjenta w izbie przyjęć<sup>16</sup>.

Odmienności leczenia PE obejmują pacjentów z chorobą nowotworową ze względu na brak pełnej skuteczności leków z grupy antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) i większą skłonność do krwawień. Do niedawna jedyną opcją było leczenie pacjentów z VTED i chorobą nowotworową heparynami drobnocząsteczkowymi. W ostatnim okresie potwierdzono możliwość leczenia PE związanej z chorobą nowotworową za pomocą DOAC. W metaanalizie obejmującej badania z rivaroksabanem, edoksabanem i apiksabanem wykazano zmniejszenie częstości nawrotów VTED przy porównywalnej częstości dużych krwawień w porównaniu do leczenia heparynami drobnocząsteczkowymi<sup>17</sup>. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z nowotworami wychodzącymi z błony śluzowej przewodu pokarmowego lub dróg moczowych, ze względu na większą

częstość występowania powikłań krwotocznych w czasie leczenia DOAC. Należy również uwzględnić interakcje pomiędzy DOAC a lekami stosowanymi w chemioterapii przeciwnowotworowej. U pacjentów z chorobą nowotworową incydentalna PE powinna być leczona w ten sam sposób jak objawowa PE, jeśli skrzepliny są obecne w tętnicach co najmniej segmentowych, w licznych gałęziach subsegmentowych lub współistnieje zdiagnozowana zakrzepica żył głębokich.

**Tabela 5.** Kryteria Hestia wykluczenia możliwości ambulatoryjnego leczenia zatorowości płucnej<sup>15</sup>

Kryteria Hestia wykluczenia możliwości ambulatoryjnego leczenia zatorowości płucnej
Czy pacjent jest niestabilny hemodynamicznie? <sup>a</sup>
Czy konieczna jest tromboliza lub embolektomia?
Czy występuje czynne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia? <sup>b</sup>
Czy konieczna jest suplementacja tlenu przez >24 godziny w celu utrzymania saturacji >90%?
Czy PE rozpoznano w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego?
Czy występuje silny ból wymagający podawania analgetyków i.v. przez >24 godziny?
Czy istnieje medyczny lub społeczny powód do leczenia szpitalnego trwającego >24 godziny (infekcja, nowotwór złośliwy lub brak systemu wsparcia)?
Czy CrCl <30 ml/min? <sup>c</sup>
Czy u pacjenta występuje ciężka niewydolność wątroby? <sup>d</sup>
Czy pacjentka jest w ciąży?
Czy u pacjenta występuje udokumentowana małopłytkowość poheparynowa w wywiadzie?

<sup>a</sup> Obejmuje następujące kryteria ostatecznie pozostawiane do interpretacji lekarzowi badającemu: skurczowe BP <100 mmHg, z tętnem <100/min; stan wymagający przyjęcia chorego na oddział intensywnej opieki.

<sup>b</sup> Krwawienie z przewodu pokarmowego w ostatnich 14 dniach, niedawny udar mózgu (180 mm Hg lub rozkurczowe BP > 110 mmHg).

<sup>c</sup> CrCl obliczany wg wzoru Cockrofta i Gaulta d wg opinii lekarza

BP (*blood pressure*) – ciśnienie tętnicze krwi, CrCl (*creatinine clirens*) – klirens kreatyniny, PE (*pulmonary embolism*) – zatorowość płucna

Europejskie wytyczne z 2019 roku rekomendują tworzenie wielodyscyplinarnych zespołów szybkiego reagowania, czyli *Pulmonary Embolism Response Team* (PERT). W skład zespołu powinni wchodzić specjaliści bezpośrednio zaangażowani w leczenie ostrej PE, jak kardiolog, anestezjolog, specjaliści chorób płuc, kardiochirurdzy i radiolodzy. Dodatkowo PERT powinien mieć zapewnione wsparcie specjalistów z innych dziedzin, którzy są niezbędni w podejmowaniu indywidualnych decyzji terapeutycznych w przypadku ciężkich chorób współistniejących, takich jak choroby nowotworowe, neurologiczne lub hematologiczne. Ponadto PERT powinien być przygotowany do zapewnienia odpowiedniej opieki w przypadku wystąpienia powikłań leczenia przeciwzakrzepowego lub trombolitycznego<sup>18</sup>.

## Leczenie przewlekłe

Leczenie przewlekłe PE polega na podawaniu antykoagulantów i można je arbitralnie podzielić na dwie fazy. W ciągu pierwszych, obligatoryjnych trzech miesięcy leczenia głównym celem jest przywrócenie maksymalnej drożności tętnic płucnych oraz zapobieganie wczesnym nawrotom VTED. W okresie po trzech miesiącach od ostrego epizodu dominującym celem leczenia przeciwzakrzepowego jest zapobieganie nawrotowi choroby. Może się jednak zdarzyć, że u poszczególnych pacjentów okres rezolucji skrzeplin będzie trwał dłużej, co klinicznie manifestuje się poprawą wydolności fizycznej trwającą poza okresem trzech pierwszych miesięcy terapii. W terapii przewlekłej obecnie preferowane są DOAC. Spośród nich dabigatran i edoksaban wymagają początkowego okresu leczenia heparyną, a rivaroksaban i apiksaban mogą być stosowane od początku leczenia.

Randomizowane badania kliniczne wszystkich DOAC wykazują ich porównywalną skuteczność ze standardowym sposobem leczenia za pomocą heparyny drobnocząsteczkowej i VKA oraz mniejszą skłonność do „dużych” krwawień<sup>19</sup>. Ograniczenia stosowania DOAC wynikają z ciężkiej niewydolności nerek, obecności mechanicznych zastawek serca oraz zespołu antyfosfolipidowego. W okresie przewlekłego leczenia należy ciągle oceniać korzyści płynące z zabezpieczenia pacjenta przed nawrotem VTED a ryzykiem wystąpienia krwawienia.

Najkrótszy okres leczenia trwający trzy miesiące dotyczy pacjentów z silnymi, odwracalnymi czynnikami ryzyka, takimi jak urazy kończyn dolnych, zabiegi operacyjne, przyjmowanie leków hormonalnych, ciąża i połóg. Z kolei pacjenci z silnymi nieodwracalnymi czynnikami ryzyka, takimi jak wrodzone defekty układu krzepnięcia czy choroba nowotworowa nierokująca wyleczenia powinni otrzymywać leczenie przeciwzakrzepowe bezterminowo. Zatorowość płucna bez identyfikowalnego czynnika ryzyka stanowi poważne wyzwanie w podjęciu właściwej decyzji odnośnie do odstawienia lub kontynuacji leczenia przeciwzakrzepowego. Należy indywidualnie oszacować ryzyko nawrotu VTED i zagrożenie wystąpieniem powikłania krwotocznego, z uwzględnieniem indywidualnych preferencji pacjenta. U chorych leczonych przeciwzakrzepowo powyżej sześciu miesięcy można rozważyć kontynuację terapii apiksabanem lub rivaroksabanem w dawkach zredukowanych odpowiednio do  $2 \times 2,5\text{mg}$  i  $1 \times 10\text{ mg}$ <sup>20,21</sup>. Takie postępowanie charakteryzuje się większym bezpieczeństwem stosowania przy zachowanej skuteczności. Nawrotową VTED powinno się leczyć bezterminowo.

## Odległe konsekwencje zatorowości płucnej

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) i przewlekła choroba zakrzepowo-zatorowa płuc (CTEPD, *chronic thromboembolic pulmonary disease*) należą do odległych następstw ostrej PE. Obie sytuacje spowodowane są niepełną rezolucją skrzeplin w tętnicach płucnych. W pierwszej sytuacji skrzeplin jest na tyle dużo, że prowadzą do wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej w spoczynku. CTEPH występuje u poniżej 3% pacjentów, którzy przeżyli ostrą PE i może prowadzić do rozwoju prawokomorowej HF (patrz. część VI, rozdział 2). W CTEPD istotą problemu jest utrzymujące się ograniczenie tolerancji wysiłku, bez wzrostu spoczynkowego ciśnienia w tętnicy płucnej. Rozpoznanie CTEPD jest trudne, zwłaszcza u osób z chorobami współistniejącymi. Należy wykazać, że skrzepliny w naczyniach płucnych utrzymujące się po okresie co najmniej trzymiesięcznego leczenia przeciwzakrzepowego mają związek przyczynowo-skutkowy z ograniczoną wydolnością fizyczną. Najbardziej przydatnym badaniem w tej grupie pacjentów jest sercowo-płucny test wysiłkowy (CPET, *cardiopulmonary exercise test*), gdzie w CTEPD należy się spodziewać obniżonego szczytowego pochłaniania tlenu, zwiększonych wartości  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  oraz obniżających się wartości  $\text{PETCO}_2$ . Jednocześnie nie powinno się stwierdzać wykładników niewydolności lewego serca, przewlekłej choroby płuc lub niewytrenowania. Najbardziej prozaiczną przyczyną braku powrotu do sprawności fizycznej sprzed epizodu ostrej PE jest przyrost masy ciała. Po epizodzie ostrej PE należy wykonać kontrolne badanie echokardiograficzne u wszystkich pacjentów, którzy nie powrócili do pełnej wydolności fizycznej, oraz można je rozważyć u pacjentów bezobjawowych, z czynnikami ryzyka rozwoju CTEPH, takimi jak nawrotowa PE, obecność dużego ładunku skrzeplin w czasie ostrego epizodu, wrodzone lub nabyte defekty układu krzepnięcia<sup>22</sup>.

## PIŚMIENNICTWO

1. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2105–2108.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 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): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019;54.
3. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018;39:4186–4195.
4. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1716–1722.
5. Dentali F, Ageno W, Becattini C, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2010;125:518–522.
6. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154:709–718.
7. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:700–706.
8. Roy PM, Meyer G, Vielle B, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2006;144:157–164.
9. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 2014;311:1117–1124.
10. van Es J, Beenen LF, Douma RA, et al. A simple decision rule including D-dimer to reduce the need for computed tomography scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1428–1435.
11. Fijalkowska A, Wiatr E, Kurzyna M, et al. Normal D-dimer concentration in hospitalized patients with lung diseases. *Pneumonol Alergol Pol.* 2012;80:101–108.
12. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med.* 2006;144:390–396.
13. van der Hulle T, Dronkers CE, Klok FA and Huisman MV. Recent developments in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism. *J Intern Med.* 2016;279:16–29.
14. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2015;36:605–614.
15. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost.* 2011;9:1500–1507.
16. Barco S, Schmidtmann I, Ageno W, et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J.* 2020;41:509–518.
17. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120:1128–1136.
18. Araszkiwicz A, Kurzyna M, Kopec G, et al. Expert opinion on the creating and operating of the regional Pulmonary Embolism Response Teams (PERT). Polish PERT Initiative. *Cardiol J.* 2019;26:623–632.
19. Kakkos SK, Kirkilesis GI and Tsolakis IA. Editor’s Choice efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48:565–575.
20. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699–708.
21. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376:1211–1222.
22. Ciurzynski M, Kurzyna M, Kopec G, et al. A statement the Polish Cardiac Society Working Group on Pulmonary Circulation on screening for CTEPH patients after acute pulmonary embolism. *Kardiol Pol.* 2017;75:620–627.



# Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób śródmiąższowych płuc

Monika Szturmowicz

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Śródmiąższowe choroby płuc (ILD, *interstitial lung diseases*) i przewlekła obturacyjna choroba płuc są jednymi z wiodących przyczyn nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*)
- Przyczynami rozwoju PH w tej grupie chorych są hipoksja pęcherzykowa i zaburzenia architektiki miąższu płucnego
- Złotym standardem oceny PH jest pomiar bezpośredni, dokonywany w spoczynku, podczas cewnikowania prawej komory i tętnicy płucnej
- Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc ma charakter przedwłośniczkowy, definiowany jako średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynoszące co najmniej 25 mmHg i prawidłowe ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej nie wyższe niż 15 mmHg
- Zgodnie z wytycznymi ERS/ESC stwierdzenie PH w przebiegu choroby płuc wymaga optymalizacji leczenia choroby podstawowej oraz przewlekłej tlenoterapii, gdy ciśnienie parcjalne tlenu w spoczynku jest niższe niż 60 mmHg
- Leczenie immunosupresyjne może mieć korzystny wpływ na PH w przebiegu sarkoidozy, zapalenia płuc z nadwrażliwości oraz choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu choroby tkanki łącznej, natomiast ocena wpływu leczenia antyfibrotycznego na PH u chorych na idiopatyczne włóknienie płuc i inne typy włóknienia płuc wymaga dalszych badań
- Według stanowiska ekspertów opublikowanego w 2019 roku nie zaleca się rutynowego stosowania leków celowanych na PH u chorych naILD, jednak wskazane są dalsze badania nad ich skutecznością w wybranych grupach

## Wprowadzenie

Choroby układu oddechowego są jedną z wiodących przyczyn nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*), które jest rozpoznawane najczęściej u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), w drugiej kolejności – u chorych na choroby śródmiąższowe płuc (ILD, *interstitial lung diseases*)<sup>1</sup>. Najbardziej wiarygodnych danych dotyczących częstości PH wILD dostarczają prace oparte na wynikach cewnikowania prawej komory (RHC, *right heart catheterization*) i tętnicy płucnej (mPA, *main pulmonary artery*). Z badań tych wynika, że PH dotyczy około 15% ogółu chorych na idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*), przy czym w 4% przypadków ma ono charakter ciężki<sup>2,3</sup>. We wczesnym okresie IPF częstość PH wynosi około 8–11%, natomiast w fazie zaawansowanej – 43–46%<sup>3–5</sup>. Szczególnie narażeni na wystąpienie PH są chorzy na włóknienie płuc skojarzone z rozedmą (CPFE, *combined pulmonary fibrosis and emphysema*)<sup>2–6</sup>. Badania przeprowadzone u chorych na sarkoidozę (SA, *sarcoidosis*) wykazały obecność PH u około 3% chorych w okresie rozpoznania i u 54% z zaawansowaną postacią choroby<sup>7–9</sup>. U chorych na SA zgłaszanych do rejestrów PH stwierdzono w większości przypadków ciężkie PH<sup>10–12</sup>. Wśród chorych na zapalenie płuc z nadwrażliwości (HP, *hypersensitivity pneumonitis*) badania Oliveiry udokumentowały PH w 44% przypadków<sup>13</sup>. Wyniki metaanalizy 3818 przypadków twardziny układowej wykazały obecność PH u 9% chorych<sup>14</sup>. Z nowszych analiz wynika, że wśród chorych na twardzinę o wieloletnim przebiegu PH dotyczy 15% chorych na postać ograniczoną i 7% chorych na postać rozsianą<sup>15</sup>. Wśród chorych na toczeń rumieniowaty trzewny PH potwierdzone metodą hemodynamiczną dotyczy 3–4%<sup>16</sup>.

## Patomechanizm nadciśnienia płucnego w przebiegu śródmiąższowych chorób płuc

Zgodnie z klasyfikacją przyczyn PH,ILD, takie jak IPF, HP oraz inne postaci chorób śródmiąższowych przebiegających z włóknieniem, zaliczono do grupy trzeciej (tabela 1)<sup>1</sup>.

**Tabela 1.** Aktualna klasyfikacja nadciśnienia płucnego wg Simmoneau G. i wsp.

<p>1. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, <i>pulmonary arterial hypertension</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1 Idiopatyczne</li> <li>1.2 Dziedziczne</li> <li>1.3 Wywołane przez leki lub toksyny</li> <li>1.4 Związane z: <ul style="list-style-type: none"> <li>1.4.1 Chorobami tkanki łącznej</li> <li>1.4.2 Zakażeniem HIV</li> <li>1.4.3 Nadciśnieniem wrotnym</li> <li>1.4.4 Wadami wrodzonymi serca</li> <li>1.4.5 Schistosomatozą</li> </ul> </li> <li>1.5 PAH u długotrwale odpowiadających na blokery kanału wapniowego</li> <li>1.6 PAH z jawnym klinicznie zajęciem żył/kapilarów płucnych</li> <li>1.7 Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków</li> </ul>
<p>2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1 PH spowodowane niewydolnością serca z zachowaną LVEF (HFpEF)</li> <li>2.2 PH spowodowane niewydolnością serca z obniżoną LVEF (HFrEF)</li> <li>2.3 Wady zastawkowe</li> <li>2.4 Wrodzone/nabyte choroby serca i naczyń prowadzące do żylnego PH</li> </ul>

3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji <ul style="list-style-type: none"> <li>3.1 Obturacyjna choroba płuc</li> <li>3.2 Restrykcyjna choroba płuc</li> <li>3.3 Inne choroby płuc przebiegające z mieszanymi zaburzeniami restrykcyjnymi/obturacyjnymi</li> <li>3.4 Hipoksja bez choroby płuc</li> <li>3.5 Wady rozwojowe</li> </ul>
4. PH spowodowane zwężeniem tętnic płucnych <ul style="list-style-type: none"> <li>4.1 Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH (CTEPH)</li> <li>4.2 Inne przyczyny upośledzonej drożności tętnic płucnych</li> </ul>
5. Nadciśnienie płucne o niejasnych lub mnogich przyczynach <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1 Choroby układu krwiotwórczego</li> <li>5.2 Choroby układowe i metaboliczne</li> <li>5.3 Inne</li> <li>5.4 Złożone wrodzone wady serca</li> </ul>

CTEPH (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, LVEF (*left ventricle ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory, HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, HFrEF (*heart failure with reduced ejection fraction*) – niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, HIV (*human immunodeficiency syndrome*) – ludzki wirus zespołu nabytego niedoboru odporności, PAH (*pulmonary arterial hypertension*) – tętnicze nadciśnienie płucne, PCH (*pulmonary capillary hemangiomatosis*) – naczyńniakowatość płucna kapilarna, PH (*pulmonary hypertension*), nadciśnienie płucne, PVOD (*pulmonary veno-occlusive disease*) – zarostowa choroba żył płucnych

Przyczynami rozwoju PH w tej grupie są hipoksja pęcherzykowa i zaburzenia architektury miąższu płucnego. Przewlekła hipoksja prowadzi do dysfunkcji komórek śródbłonna tętniczek płucnych, w wyniku której dochodzi do przebudowy ściany naczynia, m.in. przerostu mięśniówki błony środkowej i włóknienia błony wewnętrznej, co powoduje stopniowe zwężanie światła naczynia<sup>17</sup>. Zmiany te skutkują wzrostem naczyniowego oporu płucnego (PVR, *pulmonary vascular resistance*) i w konsekwencji wzrostem ciśnienia w mPA. Do przebudowy naczyń płucnych dochodzi zarówno w tych partiach płuc, gdzie występują największe zmiany miąższowe, jak również, w mniejszym stopniu, w pozostałych częściach płuc. Ponadto wszystkie procesy toczące się w miąższu płuc, a przede wszystkim włóknienie oraz pułapka powietrzna i rozdęcie, mogą powodować zmniejszenie liczby drożnych naczyń płucnych. Niektóre z chorób śródmiąższowych, takie jak SA i histiocytoza z komórek Langerhansa, zostały zaliczone do grupy piątej przyczyn PH, z uwagi na bardziej złożony jego patomechanizm<sup>1</sup>. Najbardziej modelowym przykładem tego zjawiska jest SA, w której rozwój PH jest najczęściej efektem zaawansowanej choroby śródmiąższowej i włóknienia płuc, ale może również wynikać z obecności ziarniaków sarkoidalnych w tętniczkach płucnych albo z ucisku tętnic płatowych przez masy węzłowe w śródpiersiu i wnękach lub przez tkankę włóknistą rozwijającą się w śródpiersiu<sup>11,12,18</sup>. Znacznie rzadszą przyczyną PH w SA mogą być zmiany w drobnych żyłach płucnych, których morfologia przypomina PVOD<sup>18</sup>. Jakkolwiek poszczególne przyczyny PH w SA mogą współistnieć, z klinicznego punktu widzenia istotne jest określenie dominującego patomechanizmu, albowiem implikuje to określony sposób postępowania. Pewien problem diagnostyczny stwarzają zmiany śródmiąższowe w płucach w przebiegu chorób tkanki łącznej. W tej grupie chorych w różnicowaniu należy uwzględnić dane, które mogą przemawiać za zaliczeniem do grupy pierwszej – PAH (tętniczego nadciśnienia płucnego) lub do grupy trzeciej – PH w przebiegu choroby płuc (tabela 2)<sup>19</sup>.

**Tabela 2.** Zasady różnicowania pomiędzy PAH (grupa pierwsza) z towarzyszącą chorobą płuc a PH w przebiegu choroby płuc (grupa trzecia)<sup>19</sup>

Kryteria przemawiające za grupą pierwszą (PAH)	Badanie	Kryteria przemawiające za grupą trzecią (PH w przebiegu choroby płuc)
Parametry prawidłowe/łagodnie obniżone FEV <sub>1</sub> >60% w.n. (POChP) FVC >70% w.n. (IPF) TLco łagodnie obniżone	Spirometria i TLco	Parametry umiarkowanie/istotnie obniżone FEV <sub>1</sub> <60% w.n. (POChP) FVC <70% w.n. (IPF) TLco obniżone proporcjonalnie do wskaźników objętościowych
Bez zmian/niewielkie zmiany	Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości	Istotne zmiany
Umiarkowane do ciężkiego PH	Cewnikowanie prawego serca, echokardiografia	Łagodne do umiarkowanego PH
Obecne	Czynniki ryzyka PAH (HIV, CTD, mutacja BMPR2)	Nieobecne
Cechy obniżonej rezerwy krążeniowej Zachowana rezerwa oddechowa Niższy wsk. VO <sub>2</sub> /HR Niski wsk. CO/VO <sub>2</sub> SatO <sub>2</sub> mv na dolnej granicy normy PaCO <sub>2</sub> bez zmian lub obniżenie w trakcie wysiłku	Kardiopulmonologiczny test wysiłkowy	Cechy obniżonej rezerwy wentylacyjnej Obniżona rezerwa oddechowa Prawidłowy wsk. VO <sub>2</sub> /HR Prawidłowy wsk. CO/VO <sub>2</sub> SatO <sub>2</sub> mv powyżej dolnej granicy normy Wzrost PaCO <sub>2</sub> w trakcie wysiłku

CO (*cardiac output*) – pojemność minutowa serca, CTD (*connective tissue disease*) – choroba tkanki łącznej, FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volume in one second*) – natężona objętość wydechu pierwszo sekundowa, w.n. – wartość należna, FVC (*forced vital capacity*) – natężona pojemność życiowa, HIV (*human immunodeficiency syndrome*) – ludzki wirus zespołu nabytego niedoboru odporności, HR (*heart rate*) – częstość pracy serca, IPF (*idiopathic pulmonary fibrosis*) – idiopatyczne włóknienie płuc, SatO<sub>2</sub>mv – saturacja mieszanej krwi żyłnej, PaCO<sub>2</sub> – ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej, PAH (*pulmonary arterial hypertension*) – tętnicze nadciśnienie płucne, PH (*pulmonary hypertension*), nadciśnienie płucne, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, TL<sub>co</sub> (*transfer factor of the lung for carbon monoxide*) – współczynnik transferu płucny dla tlenku węgla, VO<sub>2</sub> (*oxygen uptake*) – zużycie tlenu

Chorzy, u których stwierdza się łagodne zaburzenia czynności układu oddechowego w pletyzmo grafii lub spirometrii oraz niewielkie zmiany radiologiczne w badaniu TK płuc wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*), obejmujące nie więcej niż 20% miąższu płuc, klasyfikowani są do grupy pierwszej<sup>15,19,20</sup>. Zaliczenie do niej skutkuje możliwością farmakoterapii celowanej na PAH<sup>15</sup>. Z rejestrów PH wynika, że wśród chorych z rozpoznaniem PAH w przebiegu twardziny układowej, towarzysząca choroba płuc może być istotnym negatywnym czynnikiem rokowniczym, szczególnie gdy przebiega ze znacznym zaburzeniem wymiany gazowej (niska wartość transferu płucnego dla tlenku węgla (TLco, *transfer factor of the lung for carbon monoxide*)<sup>21</sup>. W takich przypadkach konsultacja interdyscyplinarna, skutkująca optymalnym leczeniem zarównoILD, jak i PH, może poprawić rokowanie<sup>22</sup>.

## Rozpoznawanie nadciśnienia płucnego w chorobach śródmiąższowych płuc

Zgodnie z opinią ekspertów rekomendowaną metodą wstępnej oceny PH jest badanie echokardiograficzne<sup>1,19</sup>. Podstawą szacunkowej oceny PH w badaniu echokardiograficznym jest prędkość fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną i obecność dodatkowych cech sugerujących PH (tabela 3)<sup>23</sup>.



**Tabela 3.** Prawdopodobieństwo PH w badaniu echokardiograficznym u chorych objawowych z podejrzeniem PH<sup>23</sup>

TRV [m/sec]	Dodatkowe cechy sugerujące PH	Prawdopodobieństwo PH
≤2,8 lub niemierzalne	brak	niskie
≤2,8 lub niemierzalne	obecne	pośrednie
2,9-3,4	brak	
2,9-3,4	obecne	wysokie
>3,4	nie wymagane	

TRV (*tricuspid regurgitation velocity*) – prędkość fali niedomykalności trójdzielnej, PH (*pulmonary hypertension*) – nadciśnienie płucne

Jak wynika z ostatnich badań, echokardiografia częściej prowadzi do niedoszacowania PH niż do jego przeszacowania<sup>24</sup>. Keir i wsp. wykazali obecność PH w badaniu hemodynamicznym u 40% chorych bez cech PH w badaniu echokardiograficznym, natomiast wśród chorych z cechami PH w badaniu echo serca – tylko u 14% nie potwierdzono PH podczas RHC<sup>24</sup>.

U wielu chorych na ILD, szczególnie na IPF, istnieje duże prawdopodobieństwo współistniejącej HFrEF jako dodatkowej (lub często dominującej) przyczyny PH<sup>25</sup>. Przyjmuje się, że za HFrEF mogą przemawiać dane z wywiadu, a w badaniu echo serca: istotne zaburzenia kurczliwości lewej komory skutkujące obniżeniem LVEF poniżej 50%, powiększenie lewego przedsionka oraz istotna patologia zastawek lewego serca<sup>26,27</sup>. Problemem diagnostycznym jest w wielu przypadkach HFpEF. Zaproponowany algorytm umożliwiający nieinwazyjne rozpoznawanie takiej przyczyny PH zawiera następujące elementy: wiek >68 lat, BMI >30kg/m<sup>2</sup>, prawidłowy wymiar prawej komory i powiększenie lewego przedsionka w badaniu echokardiograficznym<sup>27</sup>. W przypadkach istotnych wątpliwości znaczenie rozstrzygające ma RHC. Pomocniczą rolę w ocenie istotności PH wykazanego w badaniu echokardiograficznym odgrywa ocena stężenia mózgowych peptydów natriuretycznych w surowicy (BNP, *brain natriuretic peptide*, NT-proBNP - *N-terminal brain natriuretic pro-peptide*)<sup>28</sup>. Wzrost stężenia NT-proBNP u chorych na PH może świadczyć o dekomensacji prawej komory i ma istotne negatywne znaczenie prognostyczne<sup>12</sup>. Ponadto jest również parametrem przydatnym do oceny efektów leczenia<sup>12</sup>. Istotnym elementem diagnostyki PH jest ocena serca i naczyń w tomografii komputerowej klatki piersiowej, wykonanej w opcji naczyniowej (angio-CT). Poszerzenie mPA >29 mm, zwiększenie jej średnicy w odniesieniu do wymiaru aorty wstępującej (Ao), PA/Ao >0,9, podobnie jak zwiększenie wymiaru prawej komory w stosunku do lewej ≥1 przemawiają za rozpoznaniem PH<sup>29-31</sup>. Proponowane są różne modele predykcyjne PH w przebiegu ILD, między innymi na podstawie badania echokardiograficznego, wskaźnika FVC/TLco oraz wskaźnika PA/Ao<sup>32</sup>. Angio-CT pozwala ponadto na wykluczenie zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*) jako dodatkowej przyczyny PH w ILD. Jest to szczególnie istotne u chorych na IPF, SA oraz toczeń rumieniowaty trzewny, u których ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest większe niż w populacji ogólnej<sup>15,33,34</sup>.

### Algorytm diagnostyczny nadciśnienia płucnego u chorych na śródmiąższowe choroby płuc

Zgodnie z opinią ekspertów jedynym wskazaniem do badania przesiewowego w kierunku PH jest twardzina układowa<sup>23</sup>. Proponowany jest skrining oparty na echokardiografii, bodypletyzmografii i TLco oraz stężeniu NT-proBNP w surowicy<sup>23</sup>. U chorych, u których TLco jest wyższe niż 80% wartości należnej, zalecane jest badanie echokardiograficzne raz w roku. U chorych z TLco <80% w.n., poza echokardiografią, wykonywane są raz w roku bodypletyzmografia i TLco oraz oznaczenie stężenia NT-proBNP. Cewnikowanie prawego serca jest zalecane, gdy stwierdzono:

1. pośrednie lub wysokie prawdopodobieństwo PH w echokardiografii;
2. wskaźnik FVC/TLco >1,6 i stężenie NT-proBNP przekraczające dwukrotnie granice normy.

U pozostałych chorych na śródmiąższowe choroby płuc wskazaniem do przeprowadzenia badania echokardiograficznego jest zwykle istotne upośledzenie tolerancji wysiłku. Najczęściej ma ono charakter proporcjonalny do zaawansowania choroby płuc i wówczas dotyczy chorych z obniżeniem rezerw wentylacyjnych typu restrykcyjnego (TLC <70% w.n.), obniżeniem TLco (poniżej 40% w.n.) oraz z hipoksemią spoczynkową lub istotnym obniżeniem saturacji (<90%) podczas sześciominutowego testu chodu (6MWT, *six minute walk test*)<sup>35,36</sup>. Teramachi i wsp. wykazali w grupie chorych na IPF, że najniższa wartość saturacji zanotowana podczas 6MWT jest predyktorem wzrostu średniego ciśnienia w mPA w czasie obserwacji<sup>37</sup>.

Złotym standardem oceny PH jest pomiar bezpośredni dokonywany w spoczynku, podczas RHC i mPA. Wskazaniem do RHC w chorobach płuc, zgodnie z wytycznymi ERS/ESC z 2015 roku oraz zaleceniami ekspertów z 2019 roku, są:<sup>15,19</sup>

1. PH w badaniu echo serca, u chorego z zaawansowaną postacią ILD, kwalifikowanego do przeszczepienia płuc.
2. Podejrzenie ciężkiego PH wikłającego ILD, w celu ustalenia jego przyczyny i optymalizacji leczenia w ośrodku referencyjnym.
3. PH w badaniu echo serca nieuzasadnione przez stopień zaawansowania choroby płuc, w celu przeprowadzenia diagnostyki różnicowej pomiędzy PAH z towarzyszącą chorobą płuc a PH klasyfikowanym w grupie trzeciej.

Eksperti podkreślają, że wynik RHC powinien przynieść choremu korzyść terapeutyczną w postaci zmiany sposobu leczenia, włączenia do badania klinicznego oceniającego wpływ leku celowanego na PH lub bardziej precyzyjnej kwalifikacji do przeszczepienia płuc. Nadciśnienie płucne w przebiegu ILD ma charakter przedwłośniczkowy, definiowany jako średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP, *mean pulmonary artery pressure*) wynoszące co najmniej 25 mmHg i ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*) nie wyższe niż 15 mmHg<sup>1</sup>. Zgodnie z zaleceniami ekspertów po 6. Światowej Konferencji Nadciśnienia Płucnego PH jest również rozpoznawane w przypadku stwierdzenia mPAP 21–24 mmHg, o ile PVR wynosi co najmniej 3 j. Wooda<sup>19</sup>. Ciężkie PH w przebiegu śródmiąższowych chorób płuc jest definiowane jako mPAP ≥35 mmHg lub mPAP ≥25 mmHg i indeks sercowy (CI, *cardiac index*) poniżej dwóch litrów na minutę na metr kwadratowy<sup>1,19</sup>.

## Zasady postępowania w nadciśnieniu płucnym w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc

Zgodnie z wytycznymi ERS/ESC chorzy na PH w przebiegu ILD wymagają optymalizacji leczenia, które powinno być ustalane w sposób indywidualny, zależnie od dominującego mechanizmu odpowiedzialnego za rozwój PH<sup>1</sup>. Chorzy na węzłową postać SA (stadium pierwsze) oraz ci, u których obserwowane są zmiany miąższowe w płucach bez cech dokonanego włóknienia (stadium drugie i trzecie), mogą odnieść korzyść z leczenia immunosupresyjnego<sup>10,38</sup>. Podobną korzyść z leczenia immunosupresyjnego mogą odnieść chorzy na PH, u których nie obserwuje się dokonanego włóknienia płuc, lub ci, u których poza obszarami włóknienia stwierdza się w HRCT guzki lub obszary matowej szyby, sugerujące częściową odwracalność choroby<sup>39</sup>.

Leczenie immunosupresyjne może też skutkować obniżeniem PH w ILD związanych z chorobami tkanki łącznej<sup>39</sup>. Brak poprawy nakazuje jednak przeprowadzenie diagnostyki w kierunku PAH.

U chorych na IPF nie ma do tej pory ustalonego optymalnego sposobu leczenia w przypadku stwierdzenia PH. Leki antyfibrotyczne, które spowalniają postęp IPF, nie mają najprawdopodobniej korzystnego wpływu na PH. Z ostatnich doniesień wynika, że chorych na IPF wymagających tlenoterapii powinno się monitorować pod kątem obecności i natężenia PH przed zastosowaniem

leczenia antyfibrotycznego i w trakcie jego trwania<sup>40,41</sup>. W randomizowanym badaniu klinicznym INSTAGE dotyczącym skuteczności i toksyczności skojarzonego leczenia antyfibrotycznego (nintedanib) i celowanego na PH (sildenafil) u chorych na IPF nie wykazano poprawy tolerancji wysiłku w grupie otrzymującej sildenafil<sup>42</sup>. Korzystny efekt sildenafilu w tym badaniu dotyczył natomiast chorych z cechami niewydolności prawej komory i polegał na zahamowaniu narastania NT-proBNP<sup>43</sup>. Pomimo przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych dotyczących wpływu leków celowanych na PH w grupach chorych na SA oraz IPF nie wykazano, aby postępowanie to miało korzystny wpływ na tolerancję wysiłku i jakość życia<sup>44-46</sup>. Badanie RISE-IIP (riociguat u chorych na IPF) zostało nawet przedwcześnie zamknięte z powodu zwiększonej śmiertelności chorych w ramieniu badanym<sup>46</sup>. Obserwacyjne badanie rejestru COMPERA, dotyczące głównie chorych na PH w przebiegu IPF, wykazało, że pomimo zastosowania leczenia celowanego na PH śmiertelność trzyletnia wynosiła 66%<sup>54</sup>.

Leki celowane na PH stosowane wILD mogą pogłębić hipoksemię na skutek zwiększenia przecieku krwi nieutlenowanej w płucach. Efekt ten może jednak zostać częściowo skompensowany poprzez wzrost frakcji wyrzutowej prawej komory, co skutkuje poprawą utlenowania krwi w płucach. Ostateczny wpływ leczenia celowanego na PH jest zatem trudny do przewidzenia, zależy najprawdopodobniej od mechanizmu działania poszczególnych klas leków, ich drogi podania oraz od indywidualnych warunków wymiany gazowej w płucach<sup>19</sup>. Według stanowiska ekspertów opublikowanego w 2019 roku nie zaleca się rutynowego stosowania leków celowanych na PH u chorych naILD, jednak wskazane jest prowadzenie dalszych badań nad ich skutecznością w wybranych grupach chorych<sup>19,47</sup>. W styczniu 2021 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania z wziewnym treprostinilem, u chorych z PH w przebiegu IPF, CTD-ILD (FVC <70%) i CPFE. Wykazano istotny wzrost wydolności wysiłkowej w ramieniu leczonym treprostinilem w porównaniu z placebo. Nie obserwowano przy tym znaczącego wpływu badanego leku na nasilenie hipoksemii<sup>48</sup>.

## Podsumowanie

Rozpoznanie PH w przebieguILD istotnie pogarsza jakość życia chorego i rokowanie<sup>12,49-52</sup>. Dlatego też w każdym przypadku wskazana jest optymalizacja leczenia HF oraz hipoksemicznej niewydolności oddychania<sup>36,53</sup>. Zgodnie z zaleceniami wskazania do przewlekłej tlenoterapii domowej dotyczą wszystkich chorych z PH, u których PaO<sub>2</sub> jest niższe niż 60 mmHg w spoczynku<sup>19,36</sup>. Pacjenci powinni zaprzestać palenia papierosów i unikać zakażeń układu oddechowego<sup>19,36</sup>. Aktywne poszukiwanie i leczenie współistniejących odwracalnych przyczyn PH w chorobach śródmiąższowych płuc, takich jak HFrEF, obturacyjny bezdech senny czy też PE, może istotnie poprawić jakość życia i rokowanie chorych<sup>36</sup>. W przypadkach, w których PH wikła okres schyłkowyILD, należy zawsze rozważyć wskazania do przeszczepienia płuc<sup>19</sup>. Kwalifikacja do przeszczepienia płuc nie powinna być odkładana, z uwagi na bardzo złe rokowanie w tej grupie chorych.

## PIŚMIENNICTWO

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46:903-975.
- Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, et al. Current trends in the management of pulmonary hypertension associated with respiratory disease in the institutions approved by the Japanese Respiratory Society. *Respir Invest*. 2014;52:167-172.
- Raghu G, Nathan SD, Behr J, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J*. 2015;46:1370-1377.

4. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2005;25:783–788.
5. Modrykamien AM, Gudavalli R, McCarthy K, Parambil J. Echocardiography, 6-minute walk distance, and distance-saturation product as predictors of pulmonary arterial hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care*. 2010;55:584–588.
6. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010;35:105–111.
7. Rizatto G, Pezzano A, Sala G, et al. Right heart impairment in sarcoidosis: haemodynamic and echocardiographic study. *Eur J Respir Dis*. 1983;64:121–128.
8. Huitema MP, Bakker ALM, Mager JJ, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in pulmonary sarcoidosis: the first large European prospective study. *Eur Respir J*. 2019;54:1900897.
9. Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, Lower EE: Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. The importance of hemodynamic evaluation. *Chest*. 2010;138:1078–1085.
10. Boucly A, Cottin V, Nunes H, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50:1700465.
11. Baughman RP, Shlobin O, Wells AU, et al. Clinical features of sarcoidosis associated pulmonary hypertension: results of multinational registry. *Respir Med*. 2018;139:72–78.
12. Parikh KS, Dahhan T, Nicholl L, et al. Clinical features and outcomes of patients with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Sci Rep*. 2019;9:4061.
13. Oliveira RKE, Pereira CAC, Ramos RP, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2014;44:415–424.
14. Avouac J, Airo P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol*. 2010;37:2290–2298.
15. Fayed H, Coglán JG. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40:173–183.
16. Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Chest*. 2018;153:143–151.
17. Ghigna MR, Mooi WJ, Grunberg K. Pulmonary hypertensive vasculopathy in parenchymal lung diseases and/or hypoxia. *Eur Respir Rev*. 2017;26:170003.
18. Shlobin OA, Baughman RP. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017; 38:450–462.
19. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019;53:1801914.
20. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev*. 2017;26:170056.
21. Ramjug S, Hussain N, Hurdman J, et al. Idiopathic and systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. A comparison of demographic, hemodynamic and MRI characteristics and outcomes. *Chest*. 2017;152:92–102.
22. Young A, Vummidi D, Visovatti S, et al. Prevalence, treatment, and outcomes of coexistent pulmonary hypertension and interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2019;71:1339–1349.
23. Frost A, Badesch D, Gibbs JRS, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801904.
24. Keir GJ, Wort SJ, Kokosi M, et al. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: limitations of echocardiography compared to cardiac catheterization. *Respirology*. 2018;23:687–694.
25. Garcia-Hernandez FJ, Castillo-Palma MJ, Tolosa-Vilella CT, et al. Pulmonary hypertension in Spanish patients with systemic sclerosis. Data from RECLE registry. *Clin Rheumatol*. 2019;38:1117–1124.
26. Jacobs W, Konings TC, Heymans MW, et al. Noninvasive identification of left-sided heart failure in a population suspected of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46:422–430.
27. Richter SE, Roberts KE, Preston IR, Hill NS. A simple derived prediction score for the identification of an elevated pulmonary artery wedge pressure using precatheterization clinical data in patients referred to a pulmonary hypertension center. *Chest*. 2016;149:1261–1268.
28. Nowak J, Hudzik B, Niedziela J, et al. Role of pro-brain natriuretic peptide serum concentration in the detection of pulmonary hypertension in patients with end-stage lung diseases referred for lung transplantation. *Transplant Proc*. 2018;50:2044–2047.
29. Bax S, Jacob J, Ahmed R, et al. Right ventricular to left ventricular ratio at CT pulmonary angiogram predicts mortality in interstitial lung diseases. *Chest*. 2020;157:89–98.
30. Furukawa T, Kondoh Y, Taniguchi H, et al. A scoring system to predict the elevation of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2018;51:1701311.
31. Shin S, King CS, Puri N, et al. Pulmonary artery size as a predictor of outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2016;47:1445–1451.
32. Sonti R, Gersten RA, Barnett S, et al. Multimodal noninvasive prediction of pulmonary hypertension in IPF. *Clin Respir J*. 2019;13:567–573.

33. Ungprasert P, Crowson C, Matteson EL. Association of sarcoidosis with increased risk of VTE. A population-based study, 1976 to 2013. *Chest*. 2017;151:425–430.
34. Yaqoob ZJ, Al-Kindi SG, Zein JG. Sarcoidosis and risk of VTE. Validation with big data. *Chest*. 2017;151:1398–1399.
35. Alkukhun L, Wang X-F, Ahmed MK, et al. Non-invasive screening for pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2016;117:65–72.
36. King C, Nathan SD. Pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25:459–467
37. Teramachi R, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Progression of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis with mild to moderate restriction. *Respirology*. 2017;22:986–990.
38. Huitema MP, Grutters JC, Rensing BJWM, et al. Pulmonary hypertension complicating pulmonary sarcoidosis. *Neth Heart J*. 2016;24:390–399.
39. Adegunsoye A, Strek ME. Therapeutic approach to adult fibrotic lung diseases. *Chest*. 2016;150:1371–1386.
40. Shimomura I, Abe M, Li Y, et al. Pulmonary hypertension exacerbated by nintedanib administration for idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med*. 2019;58:965–968.
41. Tahara M, Oda K, Yamasaki K, et al. Temporal echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis patients treated with nintedanib with or without oxygen therapy. *BMC Pulm Med*. 2019;19:157.
42. Kolb M, Raghu G, Wells A, et al. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *NEJM*. 2018;79:1722–1731.
43. Behr J, Kolb M, Song JW, et al. Nintedanib and sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right heart dysfunction (INSTAGE): a pre-specified sub-group analysis of a double blind, randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care J*. 2019;200:1505–1512.
44. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest*. 2014;145:810–817.
45. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:208–217.
46. Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med*. 2019;7:780–790.
47. Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simmoneau G. An overview of the 6<sup>th</sup> World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1802148.
48. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *NEJM*. 2021;384:325–334.
49. Chebib N, Mornex JF, Traclat J, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases, comparison to other pulmonary hypertension group. *Pulm Circul*. 2018;8:1–10.
50. Gall H, Felix JF, Schneck FK, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:957–967.
51. Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of mortality in pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2018;153:105–113.
52. Tiosano S, Versini M, Dar Antaki L, et al. The long-term prognostic significance of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension – A cohort study. *Clin Immunol*. 2019;199:57–61.
53. Lim RK, Humpreys C, Morisset J, et al. Oxygen in patients with fibrotic interstitial lung disease: an international Delphi survey. *Eur Respir J*. 2019;54:1900421.
54. Hoepfer MM, Behr J, Held M, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *Plos one*. 2015;10:e0141911.

# Rak płuca u pacjenta obciążonego chorobami układu krążenia: aspekty kliniczne

Ewa Lewicka, Grzegorz Sławiński

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Występowanie choroby serca lub czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na raka płuca wpływa na rokowanie i zwiększa ryzyko kardiotoksyczności leczenia przeciwnowotworowego, która może manifestować się jako dysfunkcja skurczowa lewej komory, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, wystąpienie nadciśnienia tętniczego lub powikłań zakrzepowo-zatorowych
- Radioterapia klatki piersiowej stosowana w leczeniu raka płuca zwiększa ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowych (MACE, *major adverse cardiac events*) i zgonu u pacjentów ze współistniejącą chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*) w okresie 1–2 lat po jej zastosowaniu
- U chorych bez CAD zastosowanie średniej dawki na serce  $\geq 10$  Gy również znamienne zwiększa ryzyko wystąpienia MACE oraz zgonu
- Kardiotoksyczność związana ze stosowaniem immunoterapii jest rzadkim powikłaniem, ale często wiąże się z niekorzystnym rokowaniem
- Najpoważniejszym powikłaniem jest zapalenie mięśnia sercowego, które najczęściej występuje w pierwszych trzech miesiącach leczenia i jest obarczone dużą śmiertelnością
- Najczęstszą arytmia u chorych na raka płuca jest migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), które występuje często w czasie zabiegu oraz w okresie pooperacyjnym po lobektomii lub pneumonektomii
- Wystąpienie AF w okresie pooperacyjnym nie tylko wydłuża czas hospitalizacji, ale również wpływa niekorzystnie na przeżywalność chorych
- W leczeniu inwazyjnym CAD u pacjentów z rakiem płuca należy stosować metody zmniejszające ryzyko powikłań krwotocznych: wykonanie samej przezskórnej angioplastyki balonowej lub użycie stentów umożliwiających skrócenie czasu stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej

## Wprowadzenie

Choroby nowotworowe i choroby układu krążenia (CVD, *cardiovascular diseases*) stanowią główne przyczyny zgonów na całym świecie. Wśród chorób nowotworowych rak płuca nadal jest wiodącą przyczyną zgonów, przy tym ponad 85% wszystkich nowotworów płuca jest sklasyfikowanych jako niedrobnokomórkowe raki płuca (NSCLC, *non-small-cell lung cancer*)<sup>1</sup>. Nierzadkie jest współwystępowanie chorób nowotworowych oraz CVD, co ma poważne implikacje terapeutyczne oraz rokownicze. Choroby sercowo-naczyniowe stwierdza się u 12,9–43% osób w czasie rozpoznania raka płuca i stanowią one, obok wieku, stanu sprawności chorego, typu histologicznego i stopnia zaawansowania nowotworu, istotny czynnik wpływający na przeżywalność w tej grupie<sup>2,3</sup>.

Rokowanie w raku płuca nadal jest niepomyślne, choć dzięki badaniom przesiewowym w populacjach wysokiego ryzyka, wprowadzeniu terapii ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii wyniki badań z ostatnich lat wskazują, że mediana przeżycia wynosi ponad dwa lata, a pięcioletnie wskaźniki przeżycia sięgają 15–20%<sup>4-8</sup>.

Wraz z poprawą przeżywalności niezwykle ważny staje się nadzór kardiologiczny u chorych na płuca<sup>9</sup>. Choroby współistniejące mają istotny wpływ na wybór leczenia oraz rokowanie w tej grupie chorych, a stosowane leczenie onkologiczne, zarówno chemio-, jak i radioterapia, mogą wywierać niekorzystne działanie kardiotoksyczne, co również ma znaczenie rokownicze.

## Wspólne czynniki ryzyka

Choroby sercowo-naczyniowe oraz rak płuca mają częściowo wspólne czynniki ryzyka ich wystąpienia. Należą do nich:

- wiek – częstość występowania chorób nowotworowych oraz CVD wzrasta wraz z wiekiem;
- aktywność fizyczna – szereg doniesień wskazuje na zwiększoną zachorowalność na raka płuca (a także raka pęcherza moczowego, piersi, jelita grubego, endometrium, przełyku, nerki i żołądka) wśród osób o małej aktywności fizycznej<sup>10,11</sup>;
- palenie tytoniu – jedna z głównych przyczyn choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*), udarów niedokrwiennych mózgu, tętniaków aorty oraz chorób tętnic obwodowych. Palenie tytoniu odgrywa dużą rolę w rozwoju miażdżycy oraz aktywacji prozakrzepowej, będących przyczyną ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndromes*). Dodatkowo indukuje przewlekły stan zapalny oraz uszkodzenie śródbłonna naczyniowego<sup>12-14</sup>;
- przewlekłe choroby zapalne płuc, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), zwłóknienie płuc czy gruźlica, wiążą się z częstszym występowaniem raka płuca. Także choroby reumatologiczne (twardzina układowa, reumatoidalne zapalenie stawów) zwiększają ryzyko rozwoju raka płuca, a także raka piersi, przełyku oraz nowotworów hematologicznych<sup>15,16</sup>.

## Kardiotoksyczność leczenia onkologicznego

Leczenie przeciwnowotworowe stosowane w raku płuca wiąże się z wieloma działaniami niepożądanymi, w tym obejmującymi układ sercowo-naczyniowy. Kardiotoksyczność może się manifestować poprzez dysfunkcję mięśnia sercowego i rozwój niewydolności serca (HF, *heart failure*), zaburzenia rytmu serca, wystąpienie nadciśnienia tętniczego (HTN, *hypertension*) lub powikłań zakrzepowo-zatorowych.

## Chemioterapia

W leczeniu raka płuca najczęściej stosuje się schematy dwulekowe, oparte na połączeniu soli platyny (cisplatyna, karboplatyna) z innym chemioterapeutycznym (etopozyd, docetaksel, paklitaksel, cyklofosfamid, gemcytabina, winorelbina lub pemetreksed). Leki te wiążą się z różnym ryzykiem wystąpienia kardiotoxyczności oraz z różnymi jej manifestacjami (tabela 1). Najczęstsze są powikłania naczyniowe, włączając zarówno żyłne, jak i tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe. U pacjentów z czynnikami ryzyka-sercowo naczyniowego lub z chorobą serca zastosowany lek może być dodatkowym czynnikiem powodującym wystąpienie objawów.

Chemioterapia oparta na pochodnych platyny stanowi standard terapii m.in. pacjentów z zaawansowanym NSCLC. W tej grupie cisplatyna jest również lekiem o najlepiej udokumentowanej kardiotoxyczności, przy relatywnie niewielu doniesieniach na temat kardiotoxyczności karboplatyny. Cisplatyna zwiększa aktywność prozakrzepową poprzez pobudzenie agregacji płytek krwi, zwiększa stężenie czynnika von Willebranda, może powodować uszkodzenie śródbłonna naczyniowego, a także hipomagnezemię i tym samym sprzyjać skurczowi naczyń. Leczenie cisplatyną wiąże się z ryzykiem wystąpienia objawów CAD oraz zawału serca (MI, *myocardial infarction*). Wskazywano także na zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, głównie wystąpienia zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, ale także zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*) lub zakrzepicy tętniczej. W związku z poprawą rokowania w raku płuca należy podkreślić konieczność długotrwałego nadzoru kardiologicznego, zwraca się bowiem uwagę na możliwe późne powikłania leczenia cisplatyną, takie jak HTN, przerost lewej komory, CAD i MI, które mogą wystąpić po 10–20 latach od zakończenia leczenia<sup>8</sup>. U chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub dysfunkcją skurczową lewej komory zalecane są schematy z karboplatyną, zamiast cisplatyny.

W przypadku cyklofosfamidu oraz ifosfamidu wystąpienie powikłań kardiologicznych związane jest raczej z wielkością pojedynczej aniżeli skumulowanej dawki leku. Ostre powikłania obserwowane są w czasie 1–2 tygodni od podania leku, a ryzyko ich wystąpienia jest wyższe u pacjentów w starszym wieku, leczonych uprzednio antracyklinami lub radioterapią.

Wśród taksanów ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności jest istotnie większe przy stosowaniu paklitakselu, w porównaniu z docetaksem. Najczęściej w czasie wlewu paklitakselu stwierdza się bezobjawową bradykardię, rzadziej nadkomorowe lub komorowe zaburzenia rytmu serca (u ok. 0,5% pacjentów). Uważa się, że wynika to z bezpośredniego chronotropowo ujemnego działania paklitakselu na komórki Purkinjego oraz stymulacji wydzielania histaminy, która poprzez receptory histaminowe w sercu powoduje wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz zmniejszenie aktywności komórek Purkinjego. Niedokrwienie mięśnia sercowego czy incydenty zakrzepowo-zatorowe obserwowano rzadko w czasie leczenia paklitaksem.

W czasie stosowania alkaloidów Vinca opisywano wystąpienie objawów niedokrwienia z towarzyszącymi zmianami w EKG, a nawet MI. Kardiotoxyczność najczęściej opisywano w przypadku winblastyny, natomiast rzadziej w odniesieniu do winkrystyny i winorelbiny.

W przypadku bewacizumabu, który jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), wystąpienie HTN lub (częściej) akceleracja stwierdzanego wcześniej HTN jest postrzegane jako marker korzystnej odpowiedzi na chemioterapię. W celu uniknięcia poważnych powikłań źle kontrolowanego HTN należy wówczas wdrożyć lub zmodyfikować leczenie hipotensyjne. Jako leki pierwszego wyboru zalecane są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) i blokery kanału wapniowego (CCB, *calcium channel blockers*). Skuteczne leczenie HTN nie zmniejsza skuteczności terapii przeciwnowotworowej. Względnie przeciwwskazane są tiazdy (ryzyko wystąpienia hipokalemii i wydłużenia odstępu QTc) oraz CCB o działaniu inotropowo ujemnym: diltiazem i werapamil (ryzyko rozwoju HF).



Wprowadzenie diagnostyki molekularnej w raku płuca umożliwiło identyfikację mutacji w genomie nowotworu, co przyczyniło się do szerszego zastosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych, które hamują aktywność białek kodowanych przez te geny. Zastosowanie tych leków prowadzi do długotrwałej remisji u wielu pacjentów, choć takie mutacje są obecne jedynie u ok. 20% chorych. Mutacje genu receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) stwierdza się u około 15% chorych na NSCLC, częściej wśród osób niepalących oraz u kobiet. Leki tej grupy umownie dzieli się na leki pierwszej (erlotynib, gefitynib), drugiej (afatynib, dakomitynib) i trzeciej generacji (osimertynib) oraz rekombinowane ludzkie przeciwciała klasy IgG1 przeciwko EGFR (necitumumab). Inhibitory kinaz tyrozynowych są uważane za względnie bezpieczne kardiologicznie, choć erlotynib zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych, w tym zawału serca i udaru mózgu. Opisano też przypadki wystąpienia ACS w czasie stosowania gefitinibu, co może być związane z nasileniem przez ten lek ADP-zależnej aktywacji płytek<sup>17</sup>.

Rearanżację w genie kinazy anaplastycznego chłoniaka (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*) stwierdza się u około 5% chorych na NSCLC. Podczas stosowania inhibitorów ALK wśród powikłań kardiologicznych najczęściej stwierdza się bradykardię oraz wydłużenie odstępu QTc. W związku z tym z dużą ostrożnością należy stosować u tak leczonych chorych beta-blokery, niedihydropirydynowe CCB (werapamil, diltiazem) oraz digoksynę.

**Tabela 1.** Kardiotoksyczność leków stosowanych w chemioterapii raka płuca (wymieniono powikłania obserwowane najczęściej, mające największe znaczenie w codziennej praktyce klinicznej)

Grupa leków	Lek	Postulowany mechanizm kardiotoksyczności	Kardiotoksyczność: manifestacja kliniczna
Leki alkilujące: pochodne platyny	cisplatyna, karboplatyna <sup>18</sup>	Wzmoczona agregacja płytek krwi, zwiększenie stężenia czynnika von Willebranda, uszkodzenie śródbłonna naczyniowego, hipo-magnezemia, skurcz naczyń	Zakrzepica żylna i tętnicza, ACS, HF (u starszych osób), zaburzenia rytmu serca, HTN (jako późny efekt)
Leki alkilujące: pochodne nitrogranulogenu	cyklofosfamid, ifosfamid <sup>19</sup>	Uszkodzenie śródbłonna naczyniowego i kardiomiocytów, obrzęk śródmiąższu, generowanie ROS	HF, zaburzenia rytmu serca
Inhibitory topoizomerazy II	etopozyd <sup>20,21</sup>	Indukcja procesu zapalnego, generowanie ROS, hipomagnezemia, hipokaliemia	Zaburzenia rytmu serca, hipotensja
Taksany	docetaksel, paklitaksel <sup>22,24</sup>	Zwiększenie stężenia histaminy (w efekcie skurcz tętnic wieńcowych)	Zaburzenia przewodzenia i arytmie, ACS, HF
Antymetabolity	gemcytabina <sup>25</sup>	Skurcz tętnic, generowanie ROS, uszkodzenie śródbłonna naczyniowego	ACS, zaburzenia rytmu serca
Alkaloidy Vinca	winorelbina <sup>26</sup>	Skurcz tętnic wieńcowych, polineuropatia	ACS, zaburzenia rytmu serca
Antagoniści kwasu foliowego	pemetreksed <sup>27</sup>	Niejasny – generacja ROS w efekcie wzrostu stężenia homocysteiny	Bardzo rzadko: ACS
Inhibitory VEGF	bewacizumab <sup>28,29</sup>	Ekspresja cytokin prozapalnych, hamowanie angiogenezy	HTN, ACS, zakrzepica żylna i tętnicza. Rzadko HF
Inhibitory kinazy tyrozynowej receptora dla EGFR	erlotynib, gefitynib, afatynib, dakomitynib, osimertynib, necitumumab	Nasilenie ADP-zależnej aktywacji płytek krwi, hamowanie EGFR	Powikłania zakrzepowozatorowe, ACS (głównie erlotynib), HF, zaburzenia rytmu serca (głównie osimertynib)

Inhibitory kinazy tyrozynowej ALK	kryzotynib, cerytynib, alektynib, brigatynib	Hamowanie kinazy tyrozynowej ALK	Zaburzenia rytmu serca (głównie kryzotynib, cerytynib)
-----------------------------------	--	----------------------------------	--

ACS (*acute coronary syndrome*) – ostry zespół wieńcowy, ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) – kinaza anaplastycznego chłoniaka, EGFR (*epidermal growth factor receptor*) – receptor naskórkowego czynnika wzrostu, HF (*heart failure*) – niewydolność serca, HTN (*hypertension*) – nadciśnienie tętnicze, ROS (*reactive oxygen species*) – reaktywne formy tlenu, VEGF (*vascular endothelial growth factor*) – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

Lista celów molekularnych w NSCLC stale się wydłuża; obejmują one m.in. zaburzenia genów MET, HER2, RAS, BRAF i PIK3CA, powodując dalszy wzrost liczby chorych otrzymujących leczenie celowane.

### **Radioterapia**

Dane na temat kardiotoxyczności radioterapii klatki piersiowej (RIHD, *radiation-induced heart disease*) dotyczą głównie chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nieziarnicze lub raka piersi. Natomiast wśród chorych na raka płuca dane na temat RIHD są ograniczone<sup>30</sup>. Niektórzy autorzy sugerują, iż u pacjentów leczonych radioterapią z powodu miejscowo zaawansowanego raka płuca całkowita dawka promieniowania otrzymana przez serce koreluje z ich przeżyciem oraz ryzykiem wystąpienia RIHD<sup>31</sup>. Potwierdza to meta-analiza Pan i wsp., w której wykazano, iż dawka otrzymana przez serce (HV, *heart volume*)  $\geq 5$  Gy,  $\geq 30$  Gy,  $\geq 50$  Gy koreluje z całkowitym przeżyciem chorych<sup>32</sup>. Również Borkenhagen i wsp. obserwowali, iż dawka 45 Gy zastosowana na komory serca wiąże się z większym ryzykiem rozwoju RIHD, które może mieć postać ostrą, jako ostre (najczęściej wysiękowe) zapalenie osierdzia, oraz późną, której manifestacją może być CAD, MI, HF, dysfunkcja zastawek serca lub przewlekłe zapalenie osierdzia<sup>33</sup>. Późne manifestacje kliniczne RIHD występują zwykle po kilku, kilkunastu latach po zakończeniu leczenia i opisano je głównie w populacjach chorych na chłoniaka śródpiersia lub raka piersi. Poza dawką promieniowania otrzymaną przez serce ryzyko RIHD jest większe u osób z czynnikami ryzyka wystąpienia CVD, takimi jak starszy wiek, cukrzyca, palenie papierosów, HTN, hipercholesterolemia lub wywiad rodzinny w kierunku CVD. Równoczesne stosowanie chemioterapii o udowodnionej kardiotoxyczności zwiększa półtorakrotnie ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych<sup>34</sup>. Również lokalizacja guza wiąże się z ryzykiem RIHD – częściej RIHD obserwowano wśród chorych po radioterapii z powodu raka lewego płuca. Dokładna częstość występowania RIHD nie jest znana, sugeruje się, że może dotyczyć nawet 23–33% pacjentów po radioterapii, przy uwzględnieniu zaburzeń rytmu serca jako manifestacji klinicznej RIHD<sup>35,36</sup>. Znaczenie RHID u chorych na raka płuca przez wiele lat pomijano, głównie ze względu na ogólnie niepomyślne rokowanie w tych nowotworach, co uzasadniało stosowanie bardzo radykalnego leczenia. Jednak w ostatnich latach wskazuje się na występowanie zdarzeń sercowych u chorych na raka płuca po radioterapii, co ma związek z dawką promieniowania zastosowaną na serce oraz współwystępowaniem choroby serca. Podkreślano przy tym, że zdarzenia te wpływają istotnie na rokowanie w tej grupie chorych<sup>5,31,35</sup>. W tym kontekście niezmiernie interesująca jest praca Atkins i wsp., którzy oceniali retrospektywnie 748 chorych poddanych radioterapii z powodu miejscowo zaawansowanego raka płuca (głównie w III stadium)<sup>37</sup>. W tej grupie u 36% pacjentów stwierdzano także CAD. Zastosowana dawka promieniowania wynosiła (mediana) 66 Gy, a średnia dawka na serce 12,3 Gy. W czasie (mediana) 20-miesięcznej obserwacji u 10,3% chorych wystąpiły poważne zdarzenia sercowe (MACE, *major adverse cardiac events*), które definiowano jako zgon z przyczyn sercowych, niestabilna dławica piersiowa, MI, hospitalizacja z powodu HF lub konieczność rewaskularyzacji wieńcowej. Częstość MACE była znamiennej większa wśród pacjentów z CAD niż bez (18,7% vs. 5,6%), podobnie

wyższa była śmiertelność (53,2% vs. 46,4%). Przy tym dawka promieniowania zastosowana na serce wpływała istotnie na częstość MACE, a także na całkowitą śmiertelność w badanej grupie chorych. Co więcej, wśród pacjentów bez CAD wykazano, że gdy średnia dawka na serce wynosiła  $\geq 10$  Gy, znamienne zwiększało to ryzyko wystąpienia MACE (HR 3,01; 95%CI 1,15–7,98,  $p = 0,025$ ), a także ryzyko zgonu (HR 1,34; 95%CI 1,06–1,69,  $p = 0,014$ ). Badanie to wskazuje, że pomimo konkurującego ryzyka zgonu z powodu samego nowotworu, u znacznego odsetka chorych na raka płuca radioterapia zwiększa ryzyko MACE w czasie 1–2 lat po jej zastosowaniu oraz wpływa niekorzystnie na przeżywalność chorych.

Tym samym pacjenci z rakiem płuca kwalifikowani do radioterapii wymagają wnikliwej oceny występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a w razie stwierdzenia HTN, podwyższonego stężenia cholesterolu lub glukozy i hemoglobiny glikowanej (HbA1c) – zastosowania leczenia zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Istotne znaczenie mają ponadto działania prewencyjne po radioterapii oraz wczesne rozpoznawanie i leczenie możliwych powikłań sercowo-naczyniowych.

### Immunoterapia

Włączenie immunoterapii do leczenia raka płuca stanowiło istotną zmianę w terapii tego nowotworu. Leki te są przeciwciałami monoklonalnymi, których celem są punkty kontrolne układu immunologicznego, a w zależności od punktu uchwytu dzielimy je na:

- inhibitory CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4*) – ipilimumab;
- inhibitory PD-1 (*programmed cell death protein 1*) – niwolumab, pembrolizumab;
- inhibitory PD-L1 (*programmed cell death-ligand 1*) – durwalumab, atezolizumab, awelumab.

Kardiotoksyczność związana ze stosowaniem immunoterapii jest stosunkowo rzadkim powikłaniem, ale często wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Najpoważniejszym powikłaniem jest zapalenie mięśnia sercowego, w którym śmiertelność sięga 27–46%, a nawet 76% w przypadku zastosowania złożonej immunoterapii<sup>38,39</sup>. Na szczęście zapalenie mięśnia sercowego występuje rzadko – aktualnie szacuje się, że u 1–2% chorych po immunoterapii z powodu raka płuca, przy tym 80% tych przypadków stwierdza się w czasie pierwszych trzech miesięcy od rozpoczęcia leczenia<sup>40</sup>. W badaniach laboratoryjnych można stwierdzić wówczas podwyższone stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP)/N-końcowego fragmentu (pro)peptydu natriuretycznego typu B (NT-pro-BNP), troponiny oraz izoenzymu sercowego kinazy kreatynowej (CK-MB). W 89% przypadków występują niespecyficzne zmiany w zapisie EKG (patologiczne załamki Q, zmiany odcinka ST-T, redukcja załamka R, poszerzenie zespołów QRS) oraz zaburzenia przewodzenia (w tym całkowity blok przedsionkowo-komorowy) lub zaburzenia rytmu (w tym złośliwe tachyarytmie komorowe). Badanie echokardiograficzne może wykazać pogorszenie funkcji skurczowej lewej komory, aczkolwiek prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) nie wyklucza zapalenia mięśnia sercowego. Najbardziej wartościowym nieinwazyjnym badaniem obrazowym w diagnostyce zapalenia mięśnia sercowego jest rezonans magnetyczny serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*), a tzw. złotym standardem diagnostycznym jest biopsja mięśnia sercowego.

Inną manifestacją kardiotoksyczności immunoterapii raka płuca może być zapalenie osierdzia (mediana czasu wystąpienia od włączenia immunoterapii wynosi około 30 dni) oraz zaburzenia rytmu serca. Najczęściej obserwuje się migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), komorowe zaburzenia rytmu serca oraz zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (włącznie z całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym). Rzadziej stwierdza się HTN, tachykardię zatokową, niedokrwienie mięśnia sercowego, MI, zespół przypominający kardiomiopatię takotsubo lub dysfunkcje zastawek<sup>41</sup>. Leczenie obejmuje pilną hospitalizację, wstrzymanie immunoterapii, wysokie dawki glikokortykosteroidów (prednizon w dawce 1–2 mg/kg, a w ciężkich przypadkach

dożylnie metylprednizolon). Przy słabej odpowiedzi na glikokortykosteroidy należy rozważyć zastosowanie immunoglobulin, mykofenolanu mofetylu lub globuliny antytymocytarnej. Równocześnie stosuje się leczenie objawowe, zgodnie z ogólnodostępnymi wytycznymi leczenia kardiologicznego<sup>42–45</sup>.

## Kardiotoksyczność – postępowanie

Byłoby bardzo pożądane, aby każdy chory na raka płuca kwalifikowany do potencjalnie kardiotoksycznego leczenia, a zwłaszcza radioterapii i immunoterapii, był konsultowany przez kardio-onkologa. Konieczna jest ocena występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, optymalne leczenie i kontrola HTN, hipercholesterolemii i cukrzycy, a także współistniejącej choroby serca, w tym ściśle monitorowanie w trakcie terapii onkologicznej<sup>46</sup>.

Brakuje zaleceń na temat monitorowania kardiologicznego chorych na raka płuca w czasie leczenia przeciwnowotworowego. Sugeruje się podejście indywidualne, w zależności od wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz kardiotoksyczności planowanego leczenia onkologicznego.

U pacjentów z rozpoznaną chorobą serca lub z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przydatne może być wyjściowe oznaczenie biomarkerów sercowych. Dostępne są doniesienia na temat troponin sercowych, BNP i NT-pro-BNP, CK-MB i dehydrogenazy mleczanowej<sup>47</sup>. Brakuje jednak danych na temat przydatności tych markerów w przewidywaniu wystąpienia kardiotoksyczności w przebiegu leczenia raka płuca.

U niektórych chorych należy rozważyć kontrolne badania echokardiograficzne (przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie oraz po jego zakończeniu) celem monitorowania funkcji skurczowej lewej komory (LVEF, odkształcenie podłużne) i wykrycia subklinicznej kardiotoksyczności. Duże nadzieje pokłada się zwłaszcza w monitorowaniu odkształcenia podłużnego lewej komory (GLS, *global longitudinal strain*), którego pogorszenie może wyprzedzać spadek LVEF<sup>48</sup>. W przypadku wątpliwości diagnostycznych, zwłaszcza przy trudnych warunkach obrazowania, metodę referencyjną stanowi CMR, który umożliwia dokładną ocenę budowy i czynności serca oraz frakcji wyrzutowej lewej i prawej komory. W związku z potencjalnym wpływem niektórych leków przeciwnowotworowych na odstęp QT zaleca się również okresowe wykonywanie kontrolnych badań EKG z oceną odstępu QTc.

Po rozpoznaniu kardiotoksyczności niezbędne jest włączenie leczenia kardioprotekcyjnego, z zastosowaniem ACEI (lub blokerów receptora angiotensyny II), beta-blokerów, antagonistów aldosteronu oraz statyn. W przypadku wystąpienia objawów HF stosuje się leczenie zgodnie z rekomendacjami ESC (*European Society of Cardiology*).

## Sytuacje szczególne

### *Chory na raka płuca i niewydolność serca*

Pacjenci z zastoinową HF byli zdecydowanie rzadziej kwalifikowani do leczenia operacyjnego lub chemioterapii, w porównaniu z pacjentami bez HF<sup>49</sup>. Obecność HF w największym stopniu wpływa na rokowanie u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płuca leczonym głównie operacyjnie (HR 1,731; 95% CI, 1,33–2,253), w porównaniu ze stadium regionalnie zaawansowanym (HR 1,258; 95% CI, 1,041–1,521) oraz rozsiałym (HR 1,186; 95% CI, 1,05–1,399)<sup>2</sup>. Niektóre leki stosowane w chemioterapii raka płuca mogą powodować wystąpienie HF *de novo* lub być przyczyną progresji wcześniej rozpoznanej HF. Dotyczy to głównie cisplatyny, inhibitorów EGFR (afatynib lub osimertynib), inhibitorów VEGF (bewacizumab) oraz immunoterapii. Są również

doniesienia o odwrotnej zależności: Rodriguez i wsp. wskazywali na istotnie większą śmiertelność z powodu zaostrzenia przewlekłej HF (CHF, *chronic heart failure*) wśród pacjentów z wywiadem raka płuca<sup>50</sup>.

### **Chory na raka płuca obciążony chorobą wieńcową**

Szacuje się, że w ok. 50% przypadków kardiotoxyczności wywołanej przez leczenie przeciwnowotworowe (chemioterapia, radioterapia, terapia celowana) występuje uszkodzenie śródbłonna naczyniowego, co sprzyja rozwojowi CAD. Natomiast jedynie 30,3% chorych na raka płuca i CAD zgłasza typowe bóle stenokardialne, zaś u 44% objawem CAD jest duszność<sup>51</sup>. To powoduje, że rozpoznanie CAD u chorych na raka płuca stanowi szczególne wyzwanie. Pacjenci ze stabilną CAD powinni otrzymać odpowiednie leczenie farmakologiczne jako postępowanie pierwszego wyboru. W przypadku niestabilnej dławicy piersiowej (w klasie CCS III lub IV) pomimo stosowania optymalnej farmakoterapii, należy rozważyć wykonanie rewaskularyzacji, z preferowaną przezskórną interwencją wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*).

Stwierdzana w czasie chemioterapii trombocytopenia, o ile nie ma innych nieprawidłowości w układzie krzepnięcia – nie stanowi przeciwwskazania do PCI. Jednak w przypadku obniżenia liczby płytek krwi <20 000/ml i występowania dodatkowych czynników (gorączka, leukocytoza, nieprawidłowości w koagulogramie) należy rozważyć przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych przed PCI. Dla uniknięcia powikłań krwotocznych szczególnie zalecany jest dostęp promieniowy przy wykonywaniu koronarografii.

U chorych, u których planowane jest leczenie operacyjne raka płuca, wystarczająca może być przezskórna balonowa angioplastyka wieńcowa (POBA, *plain old balloon angioplasty*) i ewentualnie implantacja stentu dowieńcowego po zabiegu chirurgicznym. Zalecane są stenty umożliwiające maksymalne skrócenie okresu podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) dla zminimalizowania ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych. Zgodnie z wytycznymi *Society of Cardiovascular Angiography Intervention* (SCAI) przy liczbie płytek krwi >50 000/ml i potwierdzeniu prawidłowego położenia stentu zaleca się<sup>52</sup>.

- dwa tygodnie DAPT w przypadku POBA;
- cztery tygodnie DAPT w przypadku stentów metalowych (BMS, *bare metal stents*);
- sześć tygodni DAPT w przypadku stentów uwalniających leki (DES, *drug eluting stents*) nowej generacji<sup>53</sup>.

W zależności od wybranego leku przeciwplatekowego według konsensusu SCAI zaleca się podawanie kwasu acetylosalicylowego, gdy liczba płytek krwi wynosi >10 000/ml, stosowanie DAPT (kwas acetylosalicylowy + kłopidogrel) przy liczbie płytek krwi >30 000/ml, a nowych leków przeciwplatekowych (tikagrelor i prasugrel), gdy liczba płytek krwi wynosi >50 000/ml<sup>52</sup>.

U pacjentów w dobrym stanie ogólnym i bardzo dobrym rokowaniem w leczeniu CAD można rozważyć wykonanie pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*). Redukuje to liczbę powikłań kardiologicznych w czasie lub bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym z powodu raka płuca. Co istotne, u niektórych chorych CABG można wykonać w czasie operacji torakochirurgicznej (z tego samego dostępu), co zmniejsza liczbę powikłań, jak również koszty hospitalizacji. U pacjentów leczonych w przeszłości napromienianiem klatki piersiowej należy unikać pobierania do CABG tętnicy piersiowej wewnętrznej<sup>54</sup>.

### **Chory na raka płuca i nadciśnienie tętnicze**

Nadciśnienie tętnicze jest potwierdzonym czynnikiem ryzyka kardiotoxyczności indukowanej chemioterapią, a źle kontrolowane HTN wpływa niekorzystnie na rokowanie w tej grupie chorych. Do chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka płuca związanych z ryzykiem rozwoju HTN należą między innymi: inhibitory VEGF (bewacizumab, nintedanib), cisplatyna, paklitaksel oraz karfilzomib. Zasady leczenia HTN są takie same jak w populacji ogólnej. Jednak u pacjentów leczonych inhibitorami VEGF preferowane są ACEI/sartany lub dihydropirynowe CCB (np. amlodypina), natomiast nie stosuje się niedihydropirydynowych CCB (diltiazem i werapamil), które są inhibitorami cytochromu CYP3A4, co może powodować wzrost stężenia inhibitorów VEGF we krwi. Należy również mieć na uwadze inne czynniki przyczyniające się do złej kontroli ciśnienia tętniczego, takie jak: zespół obturacyjnego bezdechu sennego, nadużywanie alkoholu lub stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

### **Pacjent z rakiem płuca i zaburzeniami rytmu serca**

Arytmie komorowe mogą być pierwszym objawem raka płuca i świadczyć o obecności przerzutów do serca, podobnie jak wystąpienie zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego, z całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym włącznie<sup>55-57</sup>.

Najczęściej u chorych na raka płuca opisuje się nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, a zwłaszcza AF. Szczególnie często stwierdza się je w czasie zabiegów lobektomii lub pneumonektomii oraz w okresie pooperacyjnym<sup>58</sup>. Ryzyko AF zwiększa rozległy zabieg, starszy wiek, płeć męska, populacja kaukaska oraz nowotwór w co najmniej II stadium zaawansowania. Wystąpienie AF w okresie pooperacyjnym nie tylko wydłuża czas hospitalizacji, ale również wpływa niekorzystnie na przeżywalność chorych<sup>59</sup>.

W przypadku AF ważnym zagadnieniem jest leczenie przeciwkrzepliwe. Wiadomo bowiem, że ryzyko udaru niedokrwienego u chorych z AF i aktywną chorobą nowotworową jest podobne lub niewiele większe w porównaniu z ogólną populacją z AF. Natomiast ryzyko krwawienia jest zdecydowanie większe u pacjentów z chorobą nowotworową<sup>60</sup>. Skłonność do krwawień wynika tu z naruszenia przez nowotwór lokalnej bariery naczyniowej, trombocytopenii, rozsialego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego oraz częstego wykonywania procedur zabiegowych.

W ogólnej populacji pacjentów z AF zaleca się stosowanie skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc przy prognozowaniu ryzyka udaru niedokrwienego mózgu i podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia przeciwkrzepliwego. Jednak ani CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ani inne tego typu skale nie zostały zwalidowane w populacji pacjentów z AF i aktywną chorobą nowotworową. Jednak uważa się, że jeżeli o występowaniu AF wiadomo w czasie rozpoznania nowotworu, to znaczenie tej arytmii jest podobne jak w ogólnej populacji z AF. Natomiast inaczej jest w przypadku AF, które wystąpiło po raz pierwszy po zdiagnozowaniu choroby nowotworowej, bowiem wówczas jego przyczyną jest często niedokrwistość, zakażenie lub hipoksja (tzw. wtórne AF). Wskazuje się, że wtórne AF wiąże się z ryzykiem przedwczesnego zgonu, natomiast brakuje danych na temat ryzyka nawrotu wtórnego AF oraz jaki jest wpływ takiej postaci AF na ryzyko udaru mózgu u pacjentów z chorobą nowotworową.

Decyzja o włączeniu leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z AF i aktywną chorobą nowotworową musi być indywidualizowana, przy uwzględnieniu wieku chorego (>80 lat), zaawansowania choroby (przerzuty), liczby płytek krwi (>50 000/ml), funkcji nerek (GFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), interakcji lekowych, czynników ryzyka krwawienia (skala HAS-BLED) oraz ryzyka udaru mózgu (skala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc). Undas i Drabik proponują, aby przy podejmowaniu decyzji o antykoagulacji u pacjentów z chorobą nowotworową kierować się tymi samymi zasadami, jakie obowiązują w populacji ogólnej z AF<sup>61</sup>. Dotyczy to także preferowania doustnych leków przeciwkrzepliwych

niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *new oral anticoagulants*) względem warfaryny. Najnowsze doniesienia sugerują, że NOAC charakteryzują się nie gorszym profilem skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z warfaryną<sup>62</sup>. Natomiast u chorych ze złym rokowaniem (prognozowane przeżycie <12 miesięcy) i wysokim ryzykiem krwawienia zasadne będzie zaniechanie antykoagulacji.

### **Pacjent z rakiem płuca i żylną chorobą zakrzepowo-zatorową**

Spośród guzów litych żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTED, *venous thromboembolic disease*) występuje najczęściej w przebiegu raka płuca i nowotworów przewodu pokarmowego. Manifestacją kliniczną VTED może być zakrzepica żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) lub zatorowość płucna (PE, *pulmonary embolism*). Szacuje się, że ryzyko VTED w pierwszym roku od rozpoznania raka płuca wynosi 3%. U chorych na NSCLC najwyższa zachorowalność na VTED obserwowana jest u pacjentów z gruczolakorakiem płuca. Wśród innych czynników ryzyka VTED wymienia się zaawansowanie choroby nowotworowej, przebyty zabieg pneumonektomii oraz chemioterapię z zastosowaniem cisplatyny, winorelbiny, inhibitorów EGFR (erlotynib) lub VEGF (bewacizumab). Wystąpienie VTED istotnie pogarsza rokowanie pacjentów z rakiem płuca, co może świadczyć o agresywniejszym charakterze nowotworu<sup>63</sup>. W tym kontekście interesujące są wyniki metaanalizy Zhang i wsp., którzy wykazali, że stosowanie antykoagulacji u chorych na raka płuca (którzy nie mieli wskazań do jej stosowania) istotnie poprawiało ich rokowanie, przy tym dotyczyło to głównie raka drobnokomórkowego płuca. Potwierdzono również rzadsze występowanie krwawień w przypadku stosowania heparyny drobnocząsteczkowej, w porównaniu do antagonistów witaminy K<sup>64</sup>.

Aktualnie brak jest jednoznacznych zaleceń na temat stosowania leczenia przeciwkrzepliwego dla zapobiegania VTED<sup>65</sup>. W leczeniu VTED u chorych na raka płuca stosowana jest głównie heparyna drobnocząsteczkowa, choć są doniesienia na temat korzystnego profilu bezpieczeństwa i skuteczności NOAC<sup>66</sup>.

### **Pacjent z rakiem płuca z zajęciem serca**

Zajęcie serca przez raka płuca najczęściej nie jest zdiagnozowane przyżyciowo – w 90% przypadków jest stwierdzane dopiero w badaniu autopsyjnym. Co interesujące, wydaje się, że przerzuty raka płuca do serca nie wiążą się z istotnym pogorszeniem przeżywalności<sup>67,68</sup>. Na podstawie badań autopsyjnych szacuje się, że u 25% pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem płuca dochodzi do zajęcia serca przez chorobę nowotworową. Zajęcie serca może sugerować wystąpienie objawów ostrego lub nagłego poszerzenia sylwetki serca w obrazie RTG. Częściej dotyczy to osierdzia niż mięśnia sercowego. W przypadku nasilonych objawów, a zwłaszcza zagrażającej tamponady serca, leczeniem z wyboru jest perikardiocenteza.

## **PIŚMIENNICTWO**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7–30.
2. Islam KM, Jiang X, Anggondowati T, Lin G, Ganti AK. Comorbidity and survival in lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24:1079–1085.
3. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of preexisting cardiovascular disease in patients with different types of cancer: the unmet need for onco-cardiology. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:81–83.
4. Aberle D, Adams A, Berg C, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395–409.

5. Bradley J, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:187–199.
6. Senan S, Brade A, Wang E, et al. PROCLAIM: Randomized phase III Trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:953–962.
7. Hirsch F, Scagliotti G, Mulshin J, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet*. 2017;389:299–311.
8. Antonia S, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379:2342–2350.
9. Lewicka E. Czy można zapobiegać toksycznemu uszkodzeniu serca u pacjentów z chorobą nowotworową? *Kardiologia po Dyplomie*. 2019;18:35–43.
10. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320:2020–2028.
11. Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc*. 2001 Jun;33(6 Suppl):S530–550; discussion S609–610.
12. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;46:11–29.
13. Morris PB, Ference BA, Jahangir E, et al. Cardiovascular effects of exposure to cigarette smoke and electronic cigarettes: clinical perspectives from the prevention of cardiovascular disease section leadership council and early career councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1378–1391.
14. Johnson HM, Gossett LK, Piper ME, et al. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1988–1995.
15. Turesson C, Matteson EL. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:5–14.
16. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2006;33:1113–1116.
17. Kanazawa S, Yamaguchi K, Kinoshita Y, et al. Gefitinib affects functions of platelets and blood vessels via changes in prostanoids balance. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2005;11:429–434.
18. Patanè S. Cardiotoxicity: cisplatin and long-term cancer survivors. *Int J Cardiol*. 2014;175:201–202.
19. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:7685–7696.
20. Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *Maedica (Bucur)*. 2013;8:59–67.
21. Gill D, Zaidi S. Rare cause of cardiotoxicity. *Glob Drugs Therap*. 2017;2:1–2.
22. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1993;15:117–130.
23. Francis P, Schneider J, Hann L, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with platinum-refractory advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12:2301–2308.
24. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol*. 1991;9:1704–1712.
25. Mohebbi D, Matos J, Chang JD. Gemcitabine induced cardiomyopathy: a case of multiple hit cardiotoxicity. *ESC Heart Fail*. 2017;4:71–74.
26. Lapeyre-Mestre M, Gregoire N, Bugat R, Montastruc JL. Vinorelbine-related cardiac events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18:97–105.
27. Oyakawa T, Iida K, Kusuhara M, et al. Chemotherapy-induced cardiomyopathy caused by Pemetrexed. *Invest New Drugs*. 2018;36:147–150.
28. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation*. 2011;124:1687–1791.
29. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. 2011;37:300–311.
30. Vojtišek R. Cardiac toxicity of lung cancer radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020;25:13–19.
31. Speirs CK, DeWees TA, Rehman S, et al. Heart Dose Is an independent dosimetric predictor of overall survival in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2017;12:293–301.
32. Pan L, Lei D, Wang W, Luo Y, Wang D. Heart dose linked with cardiac events and overall survival in lung cancer radiotherapy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e21964.
33. Borkenhagen JF, Bergom C, Rapp CT, et al. Dosimetric Predictors of cardiotoxicity in thoracic adiotherapy for lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2019;20:435–441.
34. Hardy D, Liu CC, Cormier JN, et al. Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2010;21:1825–1833.
35. Wang K, Eblan MJ, Deal AM, et al. Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: pooled analysis of dose-escalation trials delivering 70 to 90 Gy. *J Clin Oncol*. 2017;35:1387–1394.
36. Ming X, Feng Y, Yang C, et al. Radiation-induced heart disease in lung cancer radiotherapy: A dosimetric update. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e5051.



37. Atkins K, Rawal B, Chaunzwa TL, et al. Cardiac radiation dose, cardiac disease, and mortality in patients with lung cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2976–2987.
38. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet.* 2018;391:933.
39. Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation.* 2017;136:2085–2087.
40. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2016;375:1749–1755.
41. Sławiński G, Wrona A, Dąbrowska-Kugacka A, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiac toxicity in patients treated for non-small lung cancer: a review. *Int J Mol Sci.* 2020;21:E7195.
42. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36:1714–1768.
43. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5:95.
44. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv119–iv142.
45. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17:255–289.
46. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:1287–1306.
47. Demkow U, Stelmaszczyk-Emmel A. Cardiotoxicity of cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;187:64–67.
48. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2751–2768.
49. Dy SM, Sharkey P, Herbert R, et al. Comorbid illnesses and health care utilization among Medicare beneficiaries with lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;59:218–225.
50. Rodriguez M, Sabharwal B, Wei X, et al. The effect of cancer on outcomes of acute heart failure exacerbations: a 5-year nationwide analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:A693.
51. Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, et al. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol.* 2012;35:443–450.
52. McCarthy CP, Steg G, Bhatt DL. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum. *Eur Heart J.* 2017;38:3488–3492.
53. Ilescu CA, Grines CL, Herrmann J, et al. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the cardiological society of india, and sociedad Latino Americana de Cardiologia intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87:E202–E223.
54. Han XJ, Li JQ, Khannanova Z, Li Y. Optimal management of coronary artery disease in cancer patients. *Chronic Dis Transl Med.* 2020;5:221–233.
55. Haq S, Roomi S, Lashari BH, Khan MAA. Non-sustained ventricular tachycardia as a sign of lung cancer. *Cureus.* 2019;11:e6090.
56. Li YY, Wang H, Cui YD, et al. Sustained ventricular tachycardia secondary to cardiac metastasis of lung cancer. *Chin Med J (Engl).* 2018;131:352–353.
57. Mocini D, Longo R, Colivicchi F, et al. A complete atrioventricular block secondary to myocardial metastases of lung cancer. A case report. *Ital Heart J.* 2005;6:931–932.
58. Kasprzyk M, Sławiński G, Musik M, et al. Completion pneumonectomy and chemoradiotherapy as treatment options in local recurrence of non-small-cell lung cancer. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2015;12:18–25.
59. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, et al. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:368–374.
60. Sorigue M. Oral anticoagulation In patients with active cancer and atrial fibrillation: current challenges. *Pol Arch Intern Med.* 2020;10:878–886.
61. Undas A, Drabik L. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in cancer patients with atrial fibrillation. *Anat J Cardiol.* 2020;23:10–18.
62. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the ENGAGE AF TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:1e008987.
63. Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost.* 2008;6:601–608.
64. Zhang J, Zhang YL, Ma KX, Qu JM. Efficacy and safety of adjunctive anticoagulation in patients with lung cancer without indication for anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2013;68:442–450.

65. Vitale C, D'Amato M, Calabrò P, et al. Venous thromboembolism and lung cancer: a review. *Multidiscip Respir Med.* 2015;10:28.
66. Lee JH, Hyun DG, Choi CM, et al. A retrospective study on efficacy and safety of rivaroxaban and dalteparin for long-term treatment of venous thromboembolism in patients with lung cancer. *Respiration.* 2019;98:203–211.
67. Prasad R, Karmakar S, Hussain A. Cardiac metastasis of lung cancer: Case report and review of literature. *J Assoc Chest Physicians.* 2016;4:84–86.
68. Strauss BL, Matthews MJ, Cohen MH, et al. Cardiac metastases in lung cancer. *Chest.* 1977;71:607–611.
69. Zhao D, Chen J, Liu X, et al. Atrial fibrillation following treatment with paclitaxel: A case report. *Biomed Rep.* 2018;9:540–544.
70. Yang X, Li X, Yuan M, et al. Anticancer therapy-induced atrial fibrillation: electrophysiology and related mechanisms. *Front Pharmacol.* 2018;9:1058.
71. Thawabi M, Shaaban H, Jmeian A, Shamoan F. Sick sinus syndrome as the initial manifestation of cardiac metastasis in squamous cell lung cancer: a case report. *J Cardiovasc Dis Res.* 2014;5:59–61.

# Obturacyjny bezdech senny u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i współistniejącą niewydolność serca

Szczepan Cofta, Hanna M. Winiarska

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Współistnienie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i obturacyjnego bezdechu sennego (OSA, *obstructive sleep apnea*) nazywane jest zespołem nakładania
- W przebiegu zespołu nakładania dochodzi do głębszych epizodów nocnych desaturacji
- Zespół nakładania wiąże się z podwyższonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, w tym zgonu

## Definicja i epidemiologia

Zespół obturacyjnego bezdechu sennego (OSA, *obstructive sleep apnea*) to patologia, która w populacji osób dorosłych dotyka około 5% kobiet i 14% mężczyzn<sup>1</sup>. Istotą schorzenia jest nawracające zapadanie się górnych dróg oddechowych podczas snu, skutkujące epizodami spłyceń oddychania i bezdechu, a wtórnie do nich nawracającym niedotlenieniem organizmu oraz fragmentacją snu.

Czynnikami ryzyka zachorowania są przede wszystkim: wiek (średni), płeć (męska), otyłość (szczególnie przebiegająca ze zwiększonym obwodem szyi), niektóre choroby o podłożu endokryologicznym (akromegalia, zespół Cushinga) czy genetycznym (zespół Downa, Pradera-Williego). Nieleczony OSA jest przyczyną nasilonego rozwoju miażdżycy, niedokrwienia mięśnia sercowego, a wtórnie niewydolności serca (HF, *heart failure*). Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) występują u pacjentów z OSA znacznie częściej niż w populacji wolnej od zaburzeń oddychania podczas snu, co częściowo wynika ze wspólnych czynników ryzyka dla obu chorób: płci męskiej, średniego wieku czy otyłości. Powikłania sercowo-naczyniowe związane są ze zwiększającą się częstością nadciśnienia tętniczego (HTN, *hypertension*), zaburzeń rytmu serca, nagłej śmierci sercowej, choroby niedokrwiennej serca, HF oraz udarów mózgu.

Liczne badania dowiodły jednak, że OSA jest niezależnym czynnikiem ryzyka CVD, w tym HF. Ryzyko wystąpienia HF u pacjentów z nieleczonym OSA jest niemal dwukrotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną (OR: 2,38)<sup>2</sup>. Przyczyn tego stanu należy zatem poszukiwać nie tylko we wspólnych czynnikach ryzyka, ale także w pokrewnych procesach patogenetycznych będących „ogniwami pośrednimi” OSA prowadzącymi do powstania HF.

Współistnienie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) oraz OSA nazywane jest zespołem nakładania. Choroba dotyka ok. 1–4% populacji pacjentów powyżej 40. roku życia<sup>3</sup>. Palenie papierosów jest czynnikiem ryzyka zachorowania na POChP, a poprzez przewlekły stan zapalny toczący się także w górnych drogach oddechowych sprzyja rozwojowi OSA. Przewlekła kortykosteroidoterapia wziewna stosowana przez niektórych chorych na POChP może prowadzić do miopatii, a wtórnie do powstawania bądź nasilenia zaburzeń oddychania podczas snu o charakterze obturacyjnym<sup>4</sup>. Z drugiej strony u chorych na POChP rzadziej stwierdza się otyłość, która stanowi czynnik ryzyka zachorowania na OSA<sup>4</sup>. Stosowanie teofiliny jako leku rozszerzającego oskrzela poprzez zwiększenie wrażliwości ośrodka oddechowego oraz kurczliwości przepony zmniejsza nasilenie OSA, ale może upośledzać jakość snu<sup>5,6</sup>.

Z kolei HF i POChP mają wspólne czynniki ryzyka, spośród których wymienić należy między innymi wiek, palenie papierosów, chorobę niedokrwienną serca czy przewlekły subkliniczny stan zapalny<sup>7,8</sup>. Szacuje się, że około 20% pacjentów z HF cierpi z powodu POChP i jednocześnie około 20% chorych na POChP ma rozpoznawaną współistniejącą HF.

Wszystkie trzy omawiane schorzenia: OSA, POChP oraz HF niejednokrotnie dotyczą tych samych grup chorych, a ich wspólne oddziaływanie na podobne procesy patogenetyczne nie tylko prowadzi do spadku jakości życia pacjentów, ale także zwiększa ich śmiertelność, skracając czas życia.

## Objawy i diagnostyka

Pacjent z nieleczonym OSA skarży się na przewlekłe zmęczenie, nadmierną senność dzienną, trudności z koncentracją, nieraz także nykturię. Bliscy chorego często zgłaszają jego chrapanie, utrudniające sen wszystkim domownikom, a także epizody bezdechów podczas snu. Pomocą w obiektywizacji zgłaszanych dolegliwości związanych z sennością jest skala senności *Epworth* oceniająca ryzyko zaśnięcia w określonych sytuacjach – nadmierną senność dzienną stwierdza się przy wyniku powyżej 10 punktów<sup>9,10</sup>.

Pacjenci z HF odczuwają mniejszą senność dzienną, stąd ograniczone jest zastosowanie skali *Epworth* w tej grupie chorych. Istotne jest zatem uważne rozeznawanie pozostałych objawów zaburzeń oddychania w czasie snu i weryfikacja polisomnograficzna nawet skąpoobjawowych chorych<sup>11,12</sup>. Zaburzenia takie jak: migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), arytmie komorowe, obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) oraz podwyższone stężenie BNP (*B-type natriuretic peptide*) w surowicy krwi stanowią czynniki ryzyka stwierdzenia zaburzeń oddychania podczas snu – pacjentów w takich sytuacjach należy poddać szczególnie wnikliwej ocenie i rozważyć pogłębienie diagnostyki o polisomnografię<sup>12</sup>. Przyczyna nadmiernej senności w ciągu dnia u pacjentów z zespołem nakładania może być związana zarówno z POChP (trudności z zasypianiem, krótki czas snu), jak i OSA (fragmentacja snu), stąd u pacjentów z POChP współistnienie OSA może zostać przeoczone w badaniu podmiotowym<sup>5</sup>. Skala senności *Epworth* także w przypadku zespołu nakładania ma ograniczone zastosowanie. Stwierdzenie u pacjenta z POChP współistniejącej HF, HTN opornego na leczenie, AF, cukrzycy typu drugiego czy przebytego udaru sugeruje konieczność wykonania polisomnografii i wykluczenia OSA<sup>5</sup>.

Złotym standardem diagnostyki OSA jest polisomnografia przy użyciu aparatów klasy pierwszej (polisomnografia stacjonarna) lub drugiej (polisomnografia przenośna). Badanie umożliwia stwierdzenie obecności zaburzeń oddychania podczas snu, określenie ich charakteru (bezdechy o charakterze obturacyjnym, centralnym bądź mieszanym) oraz nasilenia. W trakcie polisomnografii ocenia się m.in. następujące zmienne: strukturę snu (elektrookulogram, elektromiogram, elektroencefalogram), liczbę przebudzeń, zaburzenia oddychania (chrapanie, bezdechy, spłycaenia oddychania, wzmożony wysiłek oddechowy), pulsoksymetrię, pozycję ciała, czynność serca, okresowe ruchy kończyn.

Na podstawie polisomnografii można zdiagnozować OSA oraz ocenić jego nasilenie. Podstawowym wskaźnikiem używanym w tym celu jest liczba bezdechów i słyceń oddychania przypadająca na godzinę snu (AHI, *apnoea hypopnoea index*) bądź liczba bezdechów, słyceń oddychania oraz przebudzeń związanych z wysiłkiem oddechowym, przypadająca na godzinę snu (RDI, *respiratory disturbance index*). Obturacyjny bezdech senny rozpoznaje się, gdy objawom dziennym towarzyszy AHI (lub RDI) >5 lub gdy AHI (RDI) jest wyższe od 15, niezależnie od obecności objawów klinicznych. Wartość AHI (RDI) powyżej 30 umożliwia rozpoznanie OSA ciężkiego stopnia. Niektóre klasyfikacje wyróżniają bardzo ciężki stopień zaawansowania choroby przy wartości parametrów powyżej 50.

Polisomnografia ma wartość diagnostyczną także w rozpoznawaniu OSA o charakterze centralnym. Najczęstszym mechanizmem tego zaburzenia jest nadwrażliwość ośrodka oddechowego na podwyższenie ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi, co prowadzi do hiperwentylacji i obniżenia ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla poniżej progu oddechowego. Dochodzi do epizodu bezdechu, prężność dwutlenku węgla wzrasta, prowadząc do wznowienia oddychania<sup>13</sup>. U pacjentów z HF dodatkowym mechanizmem przyczyniającym się do powstawania bezdechów o charakterze centralnym jest zastój krwi w łożysku płucnym, szczególnie nasilający się w pozycji leżącej, który stymuluje nerw błędny, prowadząc do hiperwentylacji z obniżeniem stężenia parcjalnego dwutlenku węgla poniżej progu oddechowego<sup>14</sup>. Pojawianie się bezdechów o charakterze centralnym świadczy o zaawansowanej HF i powinno być przyczyną intensyfikacji terapii. Szacuje się, że u nawet 40% chorych na HF występują bezdechy o charakterze centralnym, szczególnie podczas snu<sup>14</sup>.

## Patogeneza powikłań

Istotą OSA jest bezdech wynikający z nawracającej podczas snu obturacji dróg oddechowych pomimo zachowanego napędu oddechowego. Wskutek zapadnięcia się ścian gardła i nagłej niedrożności dróg oddechowych pacjent podejmuje wzmożony wysiłek oddechowy mający na celu wytworzenie takiego ciśnienia w klatce piersiowej, które umożliwiłoby ponowne otwarcie światła gardła i uzyskanie przepływu powietrza. Nadmierne ruchy klatki piersiowej w czasie epizodu bezdechu są charakterystyczne dla OSA.

Podczas epizodu bezdechu ciśnienie wewnątrz klatki piersiowej może spadać nawet do -100 cmH<sub>2</sub>O, zwiększając ciśnienie transmuralne mięśnia lewej komory i jego napięcie, co skutkuje zwiększeniem obciążenia następczego, zmniejszeniem objętości wyrzutowej i wzrostem aktywności współczulnej<sup>12,15</sup>. Ponadto spadek ciśnienia w klatce piersiowej zwiększa powrót żylny do serca, prowadzi do przeciążenia prawej komory i wpuklenia przegrody międzykomorowej do światła lewej komory podczas rozkurczu, co z kolei dodatkowo upośledza napełnianie i zmniejsza objętość wyrzutową lewej komory<sup>16</sup>. Wikłający OSA wzrost ciśnienia tętniczego (utrzymujący się także w ciągu dnia) prowadzi do wzrostu obciążenia następczego zarówno lewej, jak i prawej komory serca. W czasie bezdechu spada także saturacja krwi tlenem. Nawracająca hipoksja upośledza funkcjonowanie mięśnia sercowego w sposób bezpośredni (wywołując martwicę kardiomiocytów), a pośrednio poprzez zwężenie naczyń płucnych, a także aktywację układu współczulnego, prowadzące do tachykardii i zwiększenia zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen przy upośledzonej perfuzji<sup>11,16</sup>. Częstość występowania nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*) w przebiegu OSA waha się pomiędzy 20% a 41%, a przeciążenie prawej komory prowadzi do spadku jej frakcji wyrzutowej oraz przerostu ścian<sup>17</sup>.

W przebiegu POChP dochodzi do nocnych desaturacji krwi tlenem, związanych między innymi z hipowentylacją pęcherzykową, zaburzonym stosunkiem wentylacji do perfuzji oraz zmniejszeniem objętości końcowo-wydechowej. U chorych na POChP zwiększenie całkowitej pojemności płuc prowadzi do zmniejszenia krzywizny kopuły przepony i spadku skuteczności jej

skurczu – oddychanie jest zatem zależne także od pracy pomocniczych mięśni oddechowych. Do najgłębszych desaturacji dochodzi zwykle w fazie snu REM (*rapid eye movement*), gdy zwiotczone są pomocnicze mięśnie oddechowe, a spłaszczona poprzez rozedmowo zmienione płuca przepona nie jest w stanie zapewnić im prawidłowej wentylacji, co wraz z epizodami bezdechów o charakterze obturacyjnym prowadzi do pogłębienia hipoksemii i jej powikłań<sup>4</sup>.

Chorzy z zespołem nakładania doświadczają epizodów głębszej nocnej desaturacji, mają też większe ryzyko powstania całkowitej niewydolności oddechowej w porównaniu z pacjentami cierpiącymi wyłącznie z powodu POChP lub izolowanego OSA<sup>6,18</sup>. U pacjentów z zespołem nakładania współistniejący OSA pogłębia zaburzenia utlenowania krwi podczas snu, co może prowadzić do niewydolności oddechowej – wykazano, że tacy pacjenci mają przeciętnie niższe ciśnienie parcjalne tlenu we krwi, wyższe – dwutlenku węgla<sup>6,18–20</sup>. Wzrasta także ryzyko rozwoju PH prowadzącego do prawokomorowej HF – szacuje się, że PH występuje w zespole nakładania czterokrotnie częściej niż w izolowanym OBS<sup>3,18,19</sup>. Ponadto śmiertelność nocna jest wyższa w zespole nakładania w porównaniu z OSA i POChP rozpatrywanymi oddzielnie<sup>6</sup>. Zespół nakładania stanowi także czynnik ryzyka zgonu w przebiegu CVD<sup>18</sup>.

Obturacyjny bezdech senny i POChP poprzez wpływ na zwężenie naczyń płucnych sprzyjają powstawaniu prawokomorowej HF. Niewydolność lewokomorowa także ma wpływ na funkcjonowanie „prawego” serca. Szacuje się, że w około 65–80% przypadków PH spowodowane jest chorobą „lewego” serca. Wtórne nadmierne przeciążenie prawej komory prowadzi do jej niewydolności<sup>21</sup>. Zatem zarówno OSA, POChP jak i lewokomorowa HF prowadzą do powstawania niewydolności prawokomorowej, która z kolei nasila niewydolność lewego serca, a to wpływa na nasilenie komponenty kardiologicznej duszności w przebiegu POChP. Wymienione wyżej choroby prowadzą do uszkodzenia mięśnia sercowego, znacznego upośledzenia jakości życia, a nawet kalectwa i zgonu.

Epizod bezdechu o charakterze obturacyjnym zakończony jest zazwyczaj krótkotrwałym przebudzeniem i hiperwentylacją. Dochodzi do wzrostu tętna i rzutu serca, wzrasta ciśnienie tętnicze krwi. Ponadto po epizodzie niejednokrotnie głębokiej desaturacji z towarzyszącą hiperkapnią, gwałtownie wzrasta saturacja krwi tlenem. Ukazana sekwencja zdarzeń prowadzi między innymi do nasilenia patologii związanej z parametrami stresu oksydacyjnego oraz uszkodzeniem śródbłonna<sup>16,22–26</sup>. Śródbłonek naczyniowy pełni nie tylko funkcję barierową pomiędzy krwią a pozostałymi tkankami, ale także bierze udział w procesach krzepnięcia, zapalnych, a także regulacji skurczu i rozszerzania naczyń krwionośnych<sup>27,28</sup>. Wspólne mechanizmy patofizjologiczne, stwierdzone w POChP i OSA, obejmują podwyższone stężenia CRP, interleukiny 6 oraz 8, jądrowego czynnika transkrypcyjnego kB (NF-kB, *nuclear factor kB*), TNF-alfa (*tumor necrosis factor*, czynnik martwicy nowotworów), a także nadprodukcję wolnych rodników tlenowych na skutek stresu oksydacyjnego<sup>3</sup>. Omówione powyżej procesy, między innymi poprzez uszkodzenie śródbłonna, prowadzą do przedwczesnego rozwoju miażdżycy i jej powikłań<sup>26,27,29</sup>. Zatem zespół nakładania sprzyja powstawaniu HF także poprzez wywoływanie przewlekłego subklinicznego stanu zapalnego<sup>17,22,30</sup>.

## Leczenie

Leczenie pacjenta z OSA to przede wszystkim redukcja masy ciała. Pozostałe zalecenia powinny obejmować unikanie spania na wznak, zażywania środków nasennych, picia alkoholu i palenia papierosów. Pacjent powinien także zostać skonsultowany laryngologicznie w celu oceny ewentualnych wad anatomicznych górnych dróg oddechowych oraz kwalifikacji do leczenia zabiegowego. U wszystkich pacjentów z ciężkim nasileniem OSA oraz u tych pacjentów ze stopniem co najmniej umiarkowanym, którzy mają współistniejące nasilone objawy dzienne lub występują u nich CVD, złotym standardem leczenia jest stosowanie protezy powietrznej CPAP (*continuous positive airway*

pressure)<sup>31</sup>. To respirator ze stałym dodatnim ciśnieniem, który uniemożliwia zapadanie się górnych dróg oddechowych podczas snu, stanowiąc swoiste rusztowanie dla tkanek miękkich gardła.

Nieleczony OSA stanowi podwyższone ryzyko zgonu z powodu CVD (prawie trzykrotnie u pacjentów z ciężkim OSA) oraz zgonu z powodu wszystkich przyczyn (prawie dwukrotnie). Leczenie CPAP zmniejsza ryzyko zgonu z powodu CVD do ryzyka populacyjnego<sup>32</sup>. Długotrwała terapia CPAP przyczynia się do poprawy kurczliwości zarówno prawej, jak i lewej komory serca<sup>16,17,33</sup>, ponadto prowadzi do spadku tętna, redukcji obciążenia następczego serca, a także poprawia kontrolę ciśnienia tętniczego krwi<sup>16</sup>. Skutkiem powyższych procesów jest wzrost LVEF nawet do 35% wartości względnej, natomiast u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) przewlekłe leczenie CPAP prowadzi do spadku czasu rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT, *isovolumetric relaxation time*)<sup>11,33</sup>. Przerwanie terapii prowadzi jednak do ponownego pogorszenia parametrów echokardiograficznych, dlatego kluczem do prawidłowego leczenia pozostaje rzetelna edukacja pacjenta, który musi mieć świadomość konieczności systematycznego stosowania terapii, a także konsekwencji jej zaprzestania<sup>12</sup>. Leczenie CPAP pacjentów z zespołem nakładania OSA-POChP prowadzi do spadku ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla, wzrostu tlenu, a także poprawy parametrów spirometrycznych<sup>20,34</sup>. Leczenie CPAP prowadzi do redukcji liczby zaostrzeń POChP, spadku liczby hospitalizacji oraz zmniejsza śmiertelność wśród pacjentów z zespołem nakładania<sup>4,19</sup>.

Pacjenci z niewydolnością oddechową w przebiegu zespołu nakładania mają wskazania zarówno do tlenoterapii biernej w ciągu dnia, jak i stosowania tlenoterapii wraz z CPAP. Używanie CPAP i tlenoterapii przez pacjentów z zespołem nakładania i niewydolnością oddechową pięciokrotnie zmniejsza śmiertelność w porównaniu z pacjentami korzystającymi wyłącznie z tlenoterapii<sup>19</sup>. Mechanizmami prowadzącymi do poprawy parametrów gazometrycznych pod wpływem terapii są między innymi: poprawa stosunku wentylacji do perfuzji i zwiększenie wrażliwości chemoreceptorów<sup>20</sup>. Ponadto stosowanie CPAP sprzyja utracie masy ciała oraz zmniejsza wysiłek oddechowy w nocy, prowadząc do poprawy wydolności mięśni oddechowych, a wtórnie do redukcji duszności wysiłkowej<sup>20,35</sup>.

## Podsumowanie

Współistniejące HF, OSA oraz POChP – poprzez podobne i nakładające się mechanizmy patogenetyczne – prowadzą do upośledzenia funkcjonowania przede wszystkim układu sercowo-naczyniowego, ale także do postępującego spadku tolerancji wysiłku, napędu psychomotorycznego, a w konsekwencji do istotnego upośledzenia jakości życia. Poprzez wpływ na odwracalne mechanizmy uczestniczące w rozwoju powikłań OSA, możliwa jest poprawa wydolności zarówno układu krążenia, jak i oddechowego. Holistyczne podejście do pacjenta, uwzględnienie jego wielochorobowości, a także aktywne poszukiwanie jednostek chorobowych wklajających te już zdiagnozowane, jest kluczem do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego.

## PIŚMIENNICTWO

1. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:479–504.
2. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Resp Crit Care Med*. 2001;163:19–25.
3. Bednarek M. Zespół nakładania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i obturacyjnego bezdechu sennego [Overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2011;79:67–69.

4. McNicholas WT, Hansson D, Schiza S, Grote L. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. *Eur Resp Rev.* 2019;28:190064.
5. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline in Obstructive Sleep Apnea: A Double-Blind Evaluation. *Chest.* 1992;101:753–757.
6. McNicholas WT, Verbraecken J, Marin JM. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. *Eur Resp Rev.* 2013;22:365–375.
7. de Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:305–312.
8. Hannink JDC, Van Helvoort HAC, Dekhuijzen PNR, Heijdra YF. Heart failure and COPD: Partners in crime? *Respirology.* 2010;15:895–901.
9. Boyes J, Drakatos P, Jarrold I, Smith J, Steier J. The use of an online Epworth Sleepiness Scale to assess excessive daytime sleepiness. *Sleep Breath.* 2017;21:333–340.
10. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14:540–545.
11. Khattak HK, Hayat F, Pamboukian SV, et al. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. *Tex Heart Inst J.* 2018;45:151–161.
12. Malone S, Liu PP, Holloway R, et al. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet.* 1991;338:1480–1484.
13. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *New Eng J Med.* 1999;341:949–954.
14. Bradley TD, Floras JS. Sleep Apnea and Heart Failure. *Circulation.* 2003;107:1822–1826.
15. Eckert DJ, Malhotra A, Jordan AS. Mechanisms of apnea. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51:313–323.
16. Arzt M, Bradley TD. Treatment of sleep apnea in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1300–1308.
17. Devulapally K, Pongonis R, Jr., Khayat R. OSA: the new cardiovascular disease: part II: Overview of cardiovascular diseases associated with obstructive sleep apnea. *Heart Fail Rev.* 2009;14:155–164.
18. Singh S, Kaur H, Singh S, Khawaja I. The Overlap Syndrome. *Cureus.* 2018;10:e3453-e.
19. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J.* 2010;35:132–137.
20. de Miguel J, Cabello J, Sánchez-Alarcos JM, Alvarez-Sala R, Espinós D, Alvarez-Sala JL. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on lung function in patients with overlap syndrome. *Sleep Breath.* 2002;6:3–10.
21. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37:942–954.
22. Badran M, Ayas N, Laher I. Insights into obstructive sleep apnea research. *Sleep Med.* 2014;15:485–495.
23. Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest.* 2015;147:266–274.
24. Troncoso Brindeiro CM, da Silva AQ, et al. Reactive oxygen species contribute to sleep apnea-induced hypertension in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:H2971–H6.
25. Hoyos CM, Drager LF, Patel SR. OSA and cardiometabolic risk: What’s the bottom line? *Respirology.* 2017;22:420–429.
26. Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A, Jelic S. Endothelial function in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51:351–362.
27. Duong-Quy. Endothelial Dysfunction in Patients with Obstructive Sleep Apnea (OSA). *J Vasc Med Surg.* 2015;3.
28. Gao L, Chen Q, Zhou X, Fan L. The role of hypoxia-inducible factor 1 in atherosclerosis. *J Clin Pathol.* 2012;65:872–876.
29. Budhiraja R, Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2007;3:409–415.
30. Yacoub M, Youssef I, Salifu MO, McFarlane SI. Cardiovascular Disease Risk in Obstructive Sleep apnea: An Update. *J Sleep Disord Ther.* 2017;7:283.
31. Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonol Alergol Pol.* 2013;81:221–258.
32. Fu Y, Xia Y, Yi H, et al. Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung.* 2017;21:181–189.
33. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *New Engl J Med.* 2003;348:1233–1241.
34. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, et al. Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:114–117.
35. Mezzanotte WS, Tangel DJ, Fox AM, et al. Nocturnal nasal continuous positive airway pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Influence on waking respiratory muscle function. *Chest.* 1994;106:1100–1108.



# Astma u chorych obciążonych chorobami układu krążenia: odmienności postępowania

Krzysztof Specjalski, Marta Chełmińska

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Astma jest przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych prowadzącym do odwracalnej obturacji dróg oddechowych
- Heterogenność astmy wymaga indywidualizacji leczenia w zależności od fenotypu klinicznego i zapalnego
- Podstawą leczenia astmy, niezależnie od fenotypu, są wziewne glikokortykosteroidy
- $\beta_2$ -adrenomimetyki powinny być stosowane w terapii przewlekłej zawsze z glikokortykosteroidem
- Preferowanym połączeniem dwóch leków kontrolujących przebieg astmy są formoterol i steroid w jednym inhalatorze, co umożliwi stosowanie tego samego preparatu zarówno w terapii przewlekłej, jak i doraźnie
- Zaleca się, w miarę możliwości, rezygnację ze stosowania krótkodziałających  $\beta_2$ -mimetyków, a jeżeli są one stosowane doraźnie, każdemu podaniu powinno towarzyszyć podanie wziewnego glikokortykosteroidu, co zmniejsza istotnie ryzyko zaostrzeń lub utraty kontroli astmy, a tym samym – zapotrzebowanie na doraźnie stosowane leki bronchodylatacyjne o możliwym działaniu proarytmicznym
- Ze względu na ryzyko działań niepożądanych, w tym zaburzeń rytmu serca, teofilina nie powinna być stosowana w zaostrzeniach astmy, natomiast w terapii przewlekłej pozostaje lekiem dalszego wyboru, w razie braku skuteczności terapii standardowej

Astma jest przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych prowadzącym do występowania epizodów duszności, kaszlu, świszczącego oddechu oraz uczucia opresji w klatce piersiowej, związanych z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Zapalny charakter choroby implikuje strategię terapeutyczną, która opiera się przede wszystkim na stosowaniu leków przeciwzapalnych (glikokortykosteroidy, leki antyleukotrienowe). Ponadto stosuje się leki o właściwościach bronchodylatacyjnych ( $\beta_2$ -adrenomimetyki i cholinolityki)<sup>1</sup>.

W ostatnich latach podkreśla się, że astma ma charakter heterogenny. Poszczególni chorzy różnią się od siebie typem zapalenia dróg oddechowych, czynnikami wywołującymi i zaostrzającymi ten proces, odpowiedzią na leczenie. Zapalenie dróg oddechowych może zatem przebiegać z dominacją nacieków eozynofilowych, neutrofilowych lub mieć charakter mieszany. Rozwój i przebieg choroby nierzadko mają związek z alergią na alergeny powietrzno pochodne (astma atopowa), chorobą towarzyszącą (astma związana z otyłością) lub ciążą. Występowanie różnych obrazów klinicznych, czyli fenotypów astmy, oraz leżących u ich podstawy odmiennych patomechanizmów (tzw. endotypów) prowadzi do konieczności indywidualizacji strategii terapeutycznych. Wyraża się ona między innymi stosowaniem leków biologicznych odpowiadających danemu fenotypowi astmy. Obecnie w przypadkach ciężkiej astmy atopowej stosuje się omalizumab (przeciwciało przeciw IgE). W astmie eozynofilowej można włączyć przeciwciała przeciw IL-5 (mepolizumab, reslizumab) lub receptorowi dla IL-5 (benralizumab), natomiast w przypadkach zapalenia Th2-zależnego – dupilumab (przeciwciało przeciw receptorowi dla IL-4 i IL-13). W Polsce część z wymienionych leków jest dostępna w ramach programów lekowych NFZ. Istotnym i często spotykanym w praktyce klinicznej problemem jest współwystępowanie z astmą innych chorób przewlekłych, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego. Mogą one prowadzić do podobnych objawów – duszności, kaszlu czy zmniejszenia tolerancji wysiłku, utrudniając tym samym diagnostykę oraz ocenę kontroli astmy.

U osób w podeszłym wieku częstość astmy jest niedoszacowana w wyniku upośledzonej percepcji duszności, postrzegania jej jako związanej ze starzeniem się oraz zmniejszeniem mobilności z innych przyczyn. Problematyczne bywa także różnicowanie astmy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Nierzadko choroba obturacyjna wydaje się mieć jednocześnie zarówno cechy astmy (np. współwystępowanie nieżyty nosa, alergii wziewnej, wczesny początek objawów itp.), jak i POChP (nieodwracalna obturacja, nikotynizm w wywiadzie), co skłania do rozpoznawania nakładania astmy i POChP (*ACO, asthma-COPD overlap*).

Oprócz wspomnianych trudności diagnostycznych współwystępowanie astmy i chorób układu sercowo-naczyniowego bywa związane z dylematami dotyczącymi terapii. Leczenie astmy u chorych obciążonych kardiologicznie nie różni się zasadniczo od populacji ogólnej. Niepokój lub kontrowersje co do bezpieczeństwa mogą budzić jedynie  $\beta_2$ -adrenomimetyki oraz teofilina<sup>2</sup>.

Adrenomimetyki to, obok glikokortykosteroidów, najczęściej stosowane leki w terapii astmy od około stu lat. Adrenalinę podawano w celu przerwania napadów astmy podskórnie od początku XX wieku, natomiast preparaty wziewne adrenaliny i izoprenaliny w inhalatorach ciśnieniowych stały się szeroko dostępne w latach 50. XX wieku. Niespodziewanie jednak powszechne i częste stosowanie tych leków przyczyniło się do zwiększenia liczby zgonów u chorych na astmę, co wiązano z nieselektywnym działaniem leków na receptory  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergiczne. Na przełomie lat 60. i 70. wprowadzono selektywnych agonistów receptora  $\beta_2$  o szybkim i krótkim czasie działania (terbutalinę, salbutamol, fenoterol), a w latach 80. – formoterol i salmeterol o długim czasie działania (LABA, *long acting beta-agonists*). Obecnie to właśnie długo działający selektywni agonści receptorów  $\beta_2$  są najczęściej stosowanymi w astmie bronchodylatorami<sup>3</sup>.

Receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne znajdują się na powierzchni komórek nabłonka, śródbłonka, mięśni gładkich, komórek tucznych, pneumocytów typu II oraz komórek zwojów cholinergicznych. Implikuje to wielokierunkowe działanie agonistów receptorów  $\beta_2$ . Powodują one m.in. rozkurcz mięśniówki gładkiej oskrzeli, hamują proliferację miocytów, przyspieszają ruch rzęsek, ułatwiają tym samym usuwanie śluzu, zmniejszają uwalnianie neuropeptydów, migrację komórek zapalnych, zmniejszają przepuszczalność naczyń. Poza najbardziej oczywistym działaniem bronchodylatacyjnym,  $\beta_2$ -adrenomimetyki korzystnie wpływają zatem również na proces zapalny leżący u podłoża astmy. Efekt leku stosowanego przewlekłe w monoterapii jest jednak ograniczony w wyniku zjawiska *down regulation* – częsta stymulacja receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych prowadzi do zmniejszenia ich gęstości na powierzchni komórek i tym samym do zmniejszenia efektu terapeutycznego. Z tego

względu  $\beta_2$ -adrenomimetyki powinny być stosowane w terapii przewlekłej zawsze z glikokortykosteroidem, co zapobiega *down regulation* receptora  $\beta$  i umożliwia uzyskiwanie korzyści ze stałego stosowania leku.

Poza układem oddechowym pobudzenie receptorów  $\beta$ -adrenergicznych powoduje:

- w układzie sercowo-naczyniowym: działanie chrono- i inotropowe dodatnie, zmniejszenie oporu obwodowego (rozszerzenie naczyń);
- w mięśniówce macicy – działanie tokolityczne;
- mięśnie szkieletowe – drżenia mięśniowe;
- gospodarka wodno-elektrolitowa – hipokaliemia;
- działanie metaboliczne – wzrost uwalniania reniny, kalcytoniny, glukagonu; nasilenie lipolizy i glikogenolizy; zwiększenie konwersji tyroksyny do trójiodotyroniny.

Występowanie objawów niepożądanych po  $\beta_2$ -adrenomimetykach jest związane z niską selektywnością działania danego leku, jego powinowactwem do receptora i siłą działania. Wskaźnik  $\beta_2/\beta_1$  (iloraz zdolności pobudzania receptorów  $\beta_2$  i  $\beta_1$ ), którego wartość dla nieselektywnej izoprenaliny przyjęto jako 1, dla salbutamolu wynosi 1375, formoterolu – 400, salmeterolu – 85 000. Najbardziej selektywnym  $\beta_2$ -adrenomimetykiem jest zatem salmeterol. Formoterol i salmeterol mają 50-krotnie większe powinowactwo do receptora  $\beta_2$  w porównaniu do salbutamolu oraz są związkami lipofilnymi, co umożliwia długotrwałe stymulowanie receptora i wydłuża czas działania leku.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi GINA z 2021 (*Global Initiative for Asthma*) w terapii astmy stosuje się wyłącznie selektywnych agonistów receptora  $\beta_2$ . W terapii przewlekłej dopuszcza się LABA (formoterol lub salmeterol), zawsze z wziewnym glikokortykosteroidem (w jednym lub dwóch inhalatorach). Natomiast preferowanym połączeniem są formoterol i steroid w jednym inhalatorze, co umożliwia stosowanie tego samego preparatu zarówno w terapii przewlekłej, jak i doraźnie. Zaleca się, w miarę możliwości, rezygnację ze stosowania krótko działających  $\beta_2$ -mimetyków. Jeżeli są one stosowane doraźnie, każdemu podaniu powinno towarzyszyć podanie wziewnego glikokortykosteroidu. Takie postępowanie zmniejsza istotnie ryzyko zaostrzeń czy utraty kontroli astmy, a tym samym – zapotrzebowanie na doraźnie stosowane leki bronchodylatacyjne o możliwym działaniu proarytmicznym<sup>1</sup>.

Reasumując, bezpieczna terapia  $\beta_2$ -mimetykiem to przewlekłe stosowanie niewielkich dawek LABA, zawsze z innymi lekami kontrolującymi przebieg choroby, przede wszystkim glikokortykosteroidami, w celu zapobiegania zaostrzeniom i zapewnienia długotrwałej dobrej kontroli objawów astmy. Po drugie, bardziej bronchoselektywnym LABA jest salmeterol, choć jego stosowanie uniemożliwia prowadzenie preferowanego przez raport GINA leczenia przewlekłego i doraźnego jednym inhalatorem. Pacjent stosujący przewlekłe salmeterol powinien być zatem dodatkowo wyposażony w lek szybko działający – salbutamol lub formoterol. U chorych z cięższym przebiegiem astmy, wymagających częstego stosowania leków doraźnych, można także rozważyć włączenie bromku ipratropium. Lek ten jest antagonistą receptorów muskarynowych o właściwościach bronchodylatacyjnych, choć podkreślana jest mniejsza skuteczność i późniejszy początek działania w porównaniu z szybko działającymi  $\beta_2$ -adrenomimetykami.

Teofilina (dimetyloksantyna) występuje naturalnie w śladowych ilościach w herbacie i ziarnach kakaowca. Po raz pierwszy została wyizolowana z herbaty oraz syntetyzowana chemicznie w 1895 roku. Początkowo była stosowana w medycynie jako diuretyk. Właściwości brochodylatacyjne leku odkryto później. Od 1922 roku jest stosowana w leczeniu astmy. Teofilina jest słabym, nieselektywnym inhibitorem fosfodiesterazy (PDE). Rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli jest efektem blokowania izoenzymu PDE3, natomiast działanie przeciwzapalne wynika z inhibicji izoenzymu PDE4. Teofilina jest również antagonistą receptorów adenozynowych oraz wpływa na transkrypcję genów, między innymi zmniejszając translokację prozapalnego czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B do jądra komórkowego oraz aktywując deacetylazy histonowe<sup>4</sup>. Teofilina szybko i całkowicie wchłania się

z przewodu pokarmowego. Działanie bronchodylatacyjne pojawia się przy stężeniu w surowicy powyżej 10 mg/l, efekt przeciwzapalny obserwowany jest również przy niższych stężeniach. Przy stężeniach przekraczających 25 mg/l istotnie wzrasta ryzyko działań niepożądanych. W związku z tym przyjmuje się, że okno terapeutyczne teofiliny jest stosunkowo wąskie i mieści się w przedziale 5–15 mg/l. Lek podlega metabolizmowi wątrobowemu przez cytochrom P450. Na proces ten wpływają liczne ksenobiotyki oraz występowanie chorób. Klirens teofiliny jest zmniejszony w niewydolności krążenia, chorobach nerek, zakażeniach wirusowych i bakteryjnych oraz u osób w podeszłym wieku. Podobny efekt dają leki, które są inhibitorami cytochromu P450, m.in. erytromycyna, fluorochinolony, allopurinol, werapamil, diltiazem, acyklowir, ketokonazol. Zwiększenie klirensu teofiliny jest obserwowane u dzieci, osób palących tytoń lub marihuanę, spożywających alkohol oraz przyjmujących leki, które indukują cytochrom P450 (np. rifampicynę, karbamazepinę, barbiturany). Wąskie okno terapeutyczne oraz wpływ wielu czynników na metabolizm leku sprawiają, że duże jest ryzyko działań niepożądanych. Najczęstsze z nich to: nudności, wymioty, objawy refluksu żołądkowo-przełykowego, zaburzenia rytmu serca. Według aktualnych zaleceń GINA preparaty teofiliny o przedłużonym działaniu mogą być stosowane u chorych na astmę od trzeciego do piątego stopnia intensywności terapii. Zawsze jednak są one dalszym wyborem, stosowanym w razie braku skuteczności terapii standardowej lub przeciwwskazań do stosowania leków pierwszego lub drugiego wyboru. Raport GINA zaleca unikać stosowania teofiliny w przypadkach zaostrzeń astmy w związku z niewielką skutecznością leku i dużym ryzykiem interakcji lekowych. Postęp w leczeniu astmy doprowadził zatem do marginalizacji teofiliny. U większości chorych obciążonych kardiologicznie można skutecznie i bezpiecznie kontrolować astmę, nie stosując tego leku. W przypadku konieczności stosowania teofiliny u chorych z współchorobowościami lub leczonych wieloma lekami, należy monitorować jej stężenie we krwi<sup>1</sup>.

## PIŚMIENNICTWO

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021; [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*. 2004;125:2309–2321.
3. Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. *Prim Care Resp J*. 2006;15:326–331.
4. Barnes P. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:901–906.

# Zespół takotsubo u chorych obciążonych schorzeniami układu oddechowego

Alicja Genc, Miłosz Jaguszewski

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Pacjenci, u których postawiono rozpoznanie zespołu takotsubo dość często są obciążeni schorzeniami układu oddechowego
- Zaostrzenia chorób układu oddechowego prowadzą do nadmiernej aktywacji współczulnej i zaburzeń mikrokrążenia wieńcowego, a także są przyczyną stosowania zwiększonych dawek  $\beta_2$ -mimetyków wziewnych czy leków antycholinergicznym, co sprzyja wystąpieniu zespołu takotsubo
- Stres emocjonalny, fizyczny, hipoksemia, hiperkapnia, kwasica, reakcja zapalna, niewydolność oddechowa także prowadzą do wystąpienia zespołu takotsubo
- Sugeruje się, aby w zaostrzeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc czy astmy jak najszybciej wykonać badanie EKG, echokardiograficzne i oznaczyć stężenie markerów martwicy mięśnia sercowego
- Wydaje się, że pacjenci onkologiczni, w tym obciążeni rakiem płuca, mają wyższe ryzyko wystąpienia zespołu takotsubo

## Definicja, epidemiologia, patofizjologia

Zespół takotsubo (TTS, *takotsubo syndrome*) to ostre odwracalne uszkodzenie mięśnia sercowego. Został po raz pierwszy opisany w Japonii przez Sato i wsp. w 1990 roku<sup>1</sup>. Swoją nazwę zawdzięcza swoistemu kształtowi, jaki w typowej postaci TTS przybiera lewa komora (LV, *left ventricle*) w późnoskurczowej fazie cyklu pracy serca w ostrej fazie choroby. Przypomina on naczynie wykorzystywane przez Japończyków do połowu ośmiornic (jap. *tako* – ośmiornica, *tsubo* – naczynie)<sup>2</sup>. Ze względu na patogenezę i obraz echokardiograficzny w literaturze można znaleźć wiele synonimów określających tę chorobę, m.in. zespół złamanego serca, kardiomiopatia takotsubo, kardiomiopatia stresowa, kardiomiopatia indukowana stresem, ogłuszenie mięśnia sercowego wywołane stresem, zespół szczęśliwego serca, zespół balonowania koniuszka, przejściowy zespół balonowania

koniuszka LV, przejściowe balotowanie segmentów środkowych LV czy odwrócony zespół takotsubo<sup>3,4</sup>. W badaniach obrazowych (badanie echokardiograficzne, wentrykulografia, rezonans magnetyczny) obserwowane są przejściowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości LV, najczęściej akineza segmentów koniuszkowych z hiperkinezą segmentów podstawnych, rzadziej akineza segmentów środkowych, podstawnych czy obszaru unaczynienia jednego naczynia wieńcowego, stąd wyróżniamy cztery typy choroby: koniuszkowy (do ok. 80% przypadków), śródkomorowy, odwrócony, ogniskowy<sup>5</sup>. Objawy kliniczne imitują ostry zespół wieńcowy (ACS, *acute coronary syndrome*), jak i ostrą niewydolność serca (AHF, *acute heart failure*). Pacjenci zgłaszają nagły ból zamostkowy, któremu najczęściej towarzyszy duszność, rzadziej kołatanie serca, omdlenie, osłabienie, nudności, kaszel, a nawet może wystąpić nagle zatrzymanie krążenia<sup>5</sup>. W EKG opisywane są uniesienia lub obniżenia odcinka ST i/lub inwersja załamków T oraz wydłużenie odstępu QT<sup>6</sup>. W wykonanej koronarografii najczęściej nie stwierdza się istotnych zmian w naczyniach wieńcowych, jednakże obecność choroby nasierdziowych naczyń wieńcowych nie wyklucza TTS, zwłaszcza gdy obszar dysfunkcji skurczowej LV przekracza zakres unaczynienia zmienionego miażdżycowo naczynia<sup>7</sup>.

Etiologia choroby wciąż nie jest do końca poznana. Wywołuje ją najczęściej stres zarówno emocjonalny, jak i fizyczny. Warto podkreślić, że wpływ mają emocje negatywne oraz pozytywne (dystres i eustres)<sup>4</sup>. Przyczynami TTS bywają np. śmierć bliskiej osoby, ciężka choroba członka rodziny, problemy finansowe, kłótnie, ważne wydarzenie jak ślub, narodziny wnuka, przyjazd dawno niewidzianych bliskich, zaostrzenie przewlekłej choroby, operacja chirurgiczna, badanie diagnostyczne. Wśród przyczyn wymienia się rolę autonomicznego układu nerwowego, duży wzrost endogennych katecholamin: noradrenaliny, adrenaliny, pęknięcie blaszki miażdżycowej z następczą lizą, skurcz naczyń wieńcowych, dysfunkcję mikrokrążenia<sup>2,8</sup>. Zespół takotsubo jest chorobą rzadką, występującą u ok. 2% pacjentów z objawami ACS, najczęściej u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Ponadto TTS częściej stwierdza się u osób cierpiących na schorzenia psychiczne<sup>5</sup>.

Rozpoznanie stawia się na podstawie zebranego wywiadu, zmian w EKG, podwyższonych markerów martwicy mięśnia sercowego (Trop-I, CK-MB), peptydów natriuretycznych (BNP, *B-type natriuretic peptide*) i charakterystycznych zaburzeń kurczliwości w badaniu echokardiograficznym serca, wentrykulografii oraz najczęściej braku zmian w naczyniach wieńcowych w koronarografii. W 2018 roku została opracowana punktowa skala diagnostyczna *InterTAK*, dzięki której można ocenić prawdopodobieństwo wystąpienia TTS u pacjentów kierowanych do pracowni hemodynamicznych z pierwotnym rozpoznaniem ACS<sup>9</sup>.

## Zespół takotsubo a choroby układu oddechowego

Z charakterystyki klinicznej pacjentów zapadających na TTS wynika, że dość często są obciążeni przewlekłymi chorobami układu oddechowego. W jednośrodkowym badaniu w Niemczech 44% pacjentów z TTS chorowało na astmę lub przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP). Wydaje się, że można to wytłumaczyć potencjalnymi przyczynami TTS. Nadmierna aktywacja współczulna, spowodowana zaostrzeniem chorób układu oddechowego, może doprowadzić do zaburzeń mikrokrążenia wieńcowego. W literaturze opisywane są przypadki wystąpienia zespołu TTS w trakcie przyjmowania leków  $\beta$ -mimetycznych w zwiększonych dawkach. Leczenie  $\beta_2$ -mimetykami może być czynnikiem wywołującym TTS, tym bardziej jeśli będzie połączone ze stresem emocjonalnym czy fizycznym. W sercu występują trzy rodzaje receptorów  $\beta$ :  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ , różniące się rozmieszczeniem i gęstością na powierzchni kardiomiocytów. Najwięcej receptorów  $\beta_2$  zlokalizowanych jest w okolicy koniuszka LV. Nadmierna stymulacja adrenergiczna receptora  $\beta_2$  prowadzi do sprzężenia z białkiem Gi, co powoduje efekt inotropowo ujemny i tłumaczy zaburzenia kurczliwości koniuszka w typowej postaci TTS. U osób predysponowanych podaż dożylna katecholamin albo agonistów

$\beta$ -receptorów jest wystarczająca do wywołania TTS<sup>10</sup>. W tabeli 1 przedstawiono jednostki chorobowe, które charakteryzują się większą predyspozycją do wystąpienia TTS wraz z czynnikami, które go wyzwalają.

**Tabela 1.** Schorzenia układu oddechowego predysponujące do wystąpienia TTS i czynniki wyzwalające TTS w przebiegu tych chorób

Jednostka chorobowa	Czynniki predysponujące do wystąpienia zespołu takotsubo
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	Stres fizyczny, emocjonalny, $\beta_2$ -mimetyki wziewne, leki antycholinergiczne, hipoksemia, hiperkapnia, kwasica
Astma oskrzelowa	Stres fizyczny, histamina, degranulacja mastocytów, $\beta_2$ -mimetyki wziewne, hipoksemia, hiperkapnia
Zatorowość płucna	Stres fizyczny, oksydacyjny, zaburzenia perfuzji
Rak płuca	Stres fizyczny, operacja guza płuca, chemioterapia
Transplantacja płuc	Stres emocjonalny, fizyczny, operacja, niewydolność oddechowa
COVID-19	Stres emocjonalny, fizyczny, reakcja zapalna, hipoksja, burza cytokinowa, cytotoksyczność

### **Przewlekła obturacyjna choroba płuc**

W 2015 roku naukowcy z James Hook University Hospital opisali serię pięciu przypadków klinicznych pacjentów, u których wystąpienie TTS zostało poprzedzone zaostrzeniem POChP i zastosowaniem sterydów doustnych oraz  $\beta$ -mimetyków wziewnych w zwiększonych dawkach. Wyróżnili oni bronchogenną podgrupę kardiomiopatii stresowej, podkreślając, że zaostrzenie POChP jest częstym stresorem wywołującym TTS. Wykazano, iż głównym objawem choroby była nasilona duszność (z suboptymalną odpowiedzią na standardową terapię), a nie ból w klatce piersiowej. U chorych z oporną na leczenie dusznością poddanych dalszej diagnostyce zaobserwowano typowe dla TTS zmiany w EKG, jak uniesienia odcinka ST bez przeciwstawnych obniżen w innych odprzewodzeniach, głębokie inwersje załamka T, wydłużone QTc oraz zaburzenia kurczliwości mięśnia LV w badaniu echokardiograficznym serca<sup>11</sup>. Wobec powyższych sugeruje się, aby jak najwcześniej wykonywać badanie EKG, obserwując ewolucję zmian, oznaczać markery martwicy mięśnia sercowego oraz wykonywać badanie echokardiograficzne serca. Zaostrzenie POChP jest stanem predysponującym do TTS. Główną rolę w etiopatogenezie TTS u chorych na POChP odgrywa silny stres zarówno fizyczny, jak i emocjonalny, a także stosowana terapia składająca się z  $\beta_2$ -agonistów i leków antycholinergicznych powodująca nadmierną stymulację adrenergiczną i zwiększoną aktywność sympatykomimetyczną<sup>12</sup>. Melao i wsp. opisali, że ipratropium indukuje bronchogenne TTS, choć jego zastosowanie umożliwia redukcję wymaganej dawki  $\beta_2$ -mimetyków. Wydawać by się mogło, że  $\beta$ -blokery powinny odgrywać dużą rolę terapeutyczną w leczeniu TTS u pacjentów z zaostrzeniem POChP, ponieważ działają antagonistycznie do  $\beta_2$ -mimetyków, jednakże wyniki oparte na Międzynarodowym Rejestrze Takotsubo wykazały, że nie ma dowodów na wydłużanie przeżycia u pacjentów, u których zastosowano  $\beta$ -blokery<sup>13</sup>. Katsa i wsp. w przedstawionym przypadku chorego z nawracającym TTS zwracają uwagę, że TTS w przebiegu POChP rozwija się nie tylko jatrogenie i podkreślają znaczenie osi płuca–serce, na którą z pewnością wpływa wiele czynników. Warto podkreślić, że w przedstawionym przez autorów przypadku TTS nie było związane ze stosowaniem zwiększonej dawki  $\beta$ -mimetyków oraz że jego główną manifestacją było omdlenie<sup>14</sup>. W zaostrzeniu POChP dużą rolę odgrywa również hipoksemia i hiperkapnia, które aktywują działanie układu współczulnego i wydzielanie katecholamin. Uszkodzenie kardiomiocytów może być również wynikiem kwasicy, która wywiera działanie inotropowo ujemne przez zmniejszenie uwalniania wapnia z retikulum endoplazmatycznego<sup>15</sup>.

## Astma

Zaostrzenie astmy, podobnie jak POChP, może być również przyczyną TTS. Należy podkreślić znaczenie mechanizmów patofizjologicznych, zwłaszcza aktywacji układu współczulnego na skutek stresu fizycznego oraz uwalniania histaminy bezpośrednio działającej na komórki rdzenia nadnerczy, co przyczynia się do uwalniania adrenaliny, degranulacji mastocytów z uwolnieniem TNF- $\alpha$  czy  $\beta$ -IL1, które działają inotropowo ujemnie. Ponadto, podobnie jak w etiologii TTS, w przebiegu POChP niewątpliwie istotną rolę odgrywa intensywne stosowanie  $\beta$ -mimetyków wziewnych oraz hipoksja i hipoksemia, które powodują neuro-hormonalną aktywację z uwolnieniem katecholamin<sup>16</sup>. Santoro i wsp. opisali przypadek 70-letniej kobiety obciążonej astmą i alergią, u której po podaży ceftriaksonu wystąpiła duszność i ból w klatce piersiowej z uniesieniami odcinka ST w EKG, wzrostem markerów sercowych, brakiem zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, zaburzeniami kurczliwości koniuszka prawej i LV z niską frakcją wyrzutową (LVEF, *left ventricle ejection fraction*) oraz znacznie podwyższonym stężeniem IgE we krwi. Zdaniem niektórych autorów stymulacja receptorów dla histaminy może spowodować zaburzenia kurczliwości miokardium<sup>17</sup>. Ponadto Khwaja i Tai opisali przypadek pacjentki, która rozwinęła TTS w trakcie wlewu dożylnego aminofiliny<sup>1</sup>.

## Zatorowość płucna

Zatorowość płucna (PE, *pulmonary embolism*) jest rzadką przyczyną wtórnego TTS. Jin i wsp. w 2018 roku opisali przypadek kliniczny 86-letniej kobiety ze świeżo rozpoznanymi TTS, PE i zakrzepicą żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) oraz dokonali przeglądu piśmiennictwa, przedstawiając siedem przypadków klinicznych jednoczesnego wystąpienia PE i TTS. Głównym mechanizmem patofizjologicznym TTS mógł być bardzo silny ból i stres oksydacyjny związany z defektem perfuzji w płucach w przebiegu PE, co spowodowało wzrost stężenia katecholamin. W dostępnych w literaturze przypadkach klinicznych pacjentki rozwinęły PE z powodu DVT (57%), odmiedniczkowego zapalenia nerek, operacji złamanej kostki, długiego lotu samolotem. We wszystkich przypadkach obserwowano dynamiczne zmiany w EKG i wartościach markerów martwicy mięśnia sercowego, przemijające zaburzenia kurczliwości w badaniu echokardiograficznym serca, brak istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych. Z uwagi na fakt, że PE może zostać niezdiagnozowana u pacjentów z TTS, warto zwrócić uwagę na czynniki ryzyka, jak DVT czy wartość D-dimerów we krwi, ponieważ jest to uchwytne odwracalne przyczyna TTS o dobrym rokowaniu po zastosowanym leczeniu<sup>19</sup>. Jednakże należy mieć na względzie, że w przeciwieństwie do opisanych w zacytowanej pracy przypadków, nie zawsze TTS musi mieć korzystny przebieg. Sakul i wsp. w 2019 roku przedstawili przypadek 23-letniej pacjentki z odwróconym typem TTS, PE i nierozpoznanym guzem chromochłonnym nadnerczy, u której doszło do rozwoju ostrej niewydolności oddechowej, zakończonej zgonem<sup>20</sup>.

## Nowotwór płuc

Wydaje się, że pacjenci onkologiczni mogą mieć większą predyspozycję do wystąpienia TTS. Burgdorf i wsp. przeprowadzili badanie, w którym porównali 50 chorych na TTS i 50 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (MI, *myocardial infarction*) ściany przedniej. Wśród nich 18% pacjentów z rozpoznanym TTS i 6% pacjentów z rozpoznanym MI przy przyjęciu do szpitala zgłosiło wcześniej rozpoznany nowotwór złośliwy. Co więcej, w trakcie 2,9 $\pm$ 1,6-letniej obserwacji u 14% pacjentów z grupy TTS rozpoznano nowotwór złośliwy, podczas gdy u pacjentów z grupy MI nie rozpoznano żadnego nowego nowotworu. Obserwacje te sugerują, że może istnieć powiązanie między nowotworami a wystąpieniem TTS, co przemawiałoby za tym, że można traktować TTS jako



zespół paraneoplastyczny<sup>21</sup>. Na podstawie spostrzeżeń własnych oraz pracy Song i wsp., w której w obserwacji odległej ( $\pm 42$  miesiące) 40% zgonów pacjentów, którzy przebyli TTS, było z przyczyn onkologicznych, Burgdorf i wsp. wysunęli propozycję wykonywania screeningu nowotworowego u osób z TTS<sup>22</sup>. Jednakże są to daleko idące wnioski, niewątpliwie wymagające dalszych obserwacji. W literaturze dostępnych jest niewiele opisów przypadków klinicznych wystąpienia TTS u chorego na raka płuca. Niektóre raporty wiążą wystąpienie TTS z operacją usunięcia guza płuca lub bezpośrednio z chemioterapią. Na uwagę zasługuje przypadek kliniczny 30-letniego mężczyzny z rozpoznaniem rakiem płuca, który został przyjęty do szpitala z powodu duszności i osłabienia, na podstawie badań dodatkowych rozpoznano TTS, zakończony zgonem. W badaniu autopsyjnym stwierdzono naciekanie mięśnia serca i osierdzia oraz obecność komórek rakowych w świetle naczyń mikrokrążenia oraz zmiany w mięśniu sercowym charakterystyczne dla TTS (martwicę z węzłami skurczu)<sup>23</sup>.

### **Transplantacja płuc**

TTS u chorych obciążonych schorzeniami układu oddechowego wiąże się głównie ze stresem oksydacyjnym spowodowanym hipoksją i hiperkapnią, co oddziałuje na obwodowe i ośrodkowe chemoreceptory<sup>24</sup>. Dotychczas opisano zaledwie kilka przypadków pacjentów, u których wystąpił TTS zarówno przed operacją ze względu na stres emocjonalny spowodowany wiadomością o znalezieniu dawcy, jak i ciężką niewydolnością oddechową z wentylacją mechaniczną i następczą transplantacją, a także po samej transplantacji oraz w obserwacji odległej<sup>25–27</sup>. Niewątpliwie główną rolę odgrywa tu stres emocjonalny, do którego prowadzi sam fakt transplantacji, jak i fizyczny – operacja jest fizyczną ingerencją. Należy również podkreślić dodatkową rolę mechanizmu hipoksji i hiperkapni u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową.

### **Inne choroby płuc**

W literaturze znaleźć można opisy przypadków wystąpienia TTS w innych pneumonologicznych jednostkach chorobowych, np. po odmie opłucnowej, śródpiersiowej, paciorkowcowym zapaleniu płuc z posocznicy, grypie typu A lub B<sup>28–31</sup>.

### **COVID-19**

Niniejsza monografia powstała w trudnych epidemiologicznie czasach – pandemii choroby COVID-19, wywołanej przez koronawirusa SARS-CoV-2, którego pochodzenie wciąż nie jest poznane, a pierwszy przypadek choroby wystąpił pod koniec roku 2019 w mieście Wuhan w Chinach. Wirus powoduje ciężki ostry zespół oddechowy z obrazem atypowego zapalenia płuc, któremu towarzyszy szereg objawów nieoddechowych, m.in. neurologicznych, jak zaburzenia węchu i smaku czy gorączka, biegunka, objawy skórne. Opiswane są również manifestacje kardiologiczne tej choroby. Hegde i wsp. opisali serię siedmiu przypadków pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym wirusem SARS-CoV-2, którzy rozwinęli TTS. Niepokojący wśród tych chorych jest wysoki odsetek zgonów – aż 57%. W przeprowadzonym przez autorów przeglądzie piśmiennictwa rokowanie pacjentów było znacznie lepsze, jeden z ośmiu chorych zmarł w trakcie hospitalizacji<sup>32</sup>. Desai i wsp. również dokonali przeglądu piśmiennictwa, w którym znaleziono opis 16 przypadków pacjentów z jednoczesnym COVID-19 i TTS. Ogólną śmiertelność określono w tej pracy na 5–6%, natomiast zwrócono uwagę na komplikacje pod postacią migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), wstrząsu kardiogenego, płynu w osierdziu czy kryzy nadciśnieniowej<sup>33</sup>. Co więcej, jako że COVID-19 jest stanem silnie prozakrzepowym, a obniżenie LVEF w przebiegu TTS predysponuje do tworzenia się skrzeplin w LV, należy rozważyć wdrożenie leków przeciwzakrzepowych<sup>34</sup>.

Wśród najczęstszych przyczyn wystąpienia TTS u chorych na COVID-19 wskazuje się przede wszystkim stres emocjonalny związany z chorobą, jak również odpowiedź zapalną, hipoksję, burzę cytokinową, bezpośrednią wirusową cytotoksyczność, pęknięcie blaszki miażdżycowej, skurcz naczyń wieńcowych, mikrozatory czy bezpośrednie uszkodzenia śródbłonna<sup>32,33</sup>.

## Leczenie

Schematy leczenia TTS opierają się na doświadczeniach własnych, danych z rejestrów, opiniach ekspertów. Nie ma swoistej terapii opracowanej dla tej jednostki chorobowej. Leczenie pacjentów jest uzależnione od stanu klinicznego, ciężkości przebiegu choroby, obecności zawężania drogi odpływu LV, występowania objawów HF. Standardowo w terapii chorych z łagodnym przebiegiem TTS stosuje się inhibitory konwertazy angiotensyny lub leki z grupy antagonistów receptora angiotensynowego i  $\beta$ -adrenolityki. W przypadku wystąpienia objawów AHF zaleca się stosowanie nitrogliceryny, diuretyków oraz lewosimendanu. W ciężkich przypadkach opornych na farmakoterapię można zastosować mechaniczne wspomaganie pracy LV (LVAD, *left ventricular assist device*), jak Impella, a także pozaustrojową oksygenację (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*). W przypadku znacznego obniżenia LVEF czy stanów prozakrzepowych zaleca się włączenie do leczenia przynajmniej profilaktycznej dawki heparyny drobnocząsteczkowej<sup>8,35</sup>. U pacjentów ze schorzeniami układu oddechowego warto pamiętać, że  $\beta_2$ -mimetyki wziewne stosowane w zwiększonych dawkach w okresie zaostrzeń choroby podstawowej sprzyjają wystąpieniu TTS. Podstawowy schemat leczenia przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.** Leczenie zespołu takotsubo (na podstawie<sup>35</sup>)

Leczenie ostrej niewydolności serca			
<b>Bez objawów niewydolności serca:</b> Rozważyć: – ACEI lub ARB – beta-adrenolityk	<b>Niewydolność serca/obrzęk płuc:</b> Rozważyć: – ACEI lub ARB – $\beta$ -adrenolityk – diuretyk* – nitrogliceryna* * bez LVOTO	<b>Wstrząs kardiogeny LVOTO:</b> Rozważyć: – płynoterapia i.v. – $\beta$ -adrenolityk krótko działający – LVAD (Impella)	<b>Hipotensja/Wstrząs kardiogeny Dysfunkcja skurczowa:</b> Rozważyć: – lewosimendan – LVAD – ECMO
<b>Powikłania zakrzepowo-zatorowe:</b> heparyna/antagonista wit. K/doustne leki niebędące antagonistą wit. K <b>Arytmie (VT, VF, torsade de pointes, blok A-V, wydłuż. QTc):</b> $\beta$ -adrenolityk, czasowa stymulacja prawokomorowa, kamizelka defibrylująca			
Leczenie po wypisaniu ze szpitala			
– ACEI lub ARB 3 miesiące do czasu normalizacji funkcji LV	Leczenie chorób współistniejących	Prewencja nawrotów: Rozważyć: – ACEI lub ARB	

ACEI (*angiotensin converting enzyme inhibitors*) – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB (*angiotensin receptor blockers*) – antagoniści receptora angiotensynowego, blok A-V (*atrioventricular*) – blok przedsionkowo-komorowy, ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) – pozaustrojowe utlenowanie krwi, LV (*left ventricle*) – lewa komora, LVAD (*left ventricular assist device*) – urządzenie wspomagające pracę lewej komory, LVOTO (*left ventricular outflow track obstruction*) – zawężanie drogi odpływu lewej komory, VF (*ventricular fibrillation*) – migotanie komór, VT (*ventricular tachycardia*) – częstoskurcz komorowy

## Wnioski

Wiedza na temat powiązania schorzeń układu oddechowego z TTS opiera się głównie na opisach pojedynczych przypadków lub serii przypadków klinicznych. Niewątpliwie, analogicznie do osi mózg–serce w etiologii TTS, możemy mówić o zależności płuca–serce. U pacjentów, u których TTS wystąpił z przyczyn pulmonologicznych, obserwujemy różne typy tej choroby zarówno o przebiegu typowym, jak i atypowym. W literaturze opisano przypadki pacjentów w młodym wieku obciążonych schorzeniami układu oddechowego, u których wystąpił TTS. Pacjenci, leczeni  $\beta_2$ -mimetykami wziewnymi w zwiększonych dawkach lub teofiliną powinni być poddani monitorowaniu klinicznemu, elektrokardiograficznemu i echokardiograficznemu celem wczesnej diagnostyki TTS. Chorzy na zaostrzenia POChP lub astmy często mają wyższe ryzyko wystąpienia TTS, dlatego trzeba zwrócić uwagę na pacjentów hospitalizowanych z powodu tych schorzeń i w razie potrzeby rozszerzyć diagnostykę w kierunku TTS.

## PIŚMIENNICTWO

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M eds. Clinical aspect of myocardial injury: From ischemia to heart failure. Kagakuhyouronsha, Tokyo, Japan 1990:56–64.
2. Richard C. Stress-related cardiomyopathies. *Ann Intensive Care*. 2011;1:39:1–8.
3. Sharkey SW, Lesser JR, Maron MS, et al. Why not just call it tako-tsubo cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1496–1497.
4. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J*. 2016;37:2823–2829.
5. Dias A, Núñez Gil IJ, Santoro F, et al. Takotsubo syndrome: State-of-the-art review by an expert panel – Part 1. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20:70–79.
6. Frangieh AH, Obeid S, Ghadri JR. ECG Criteria to Differentiate Between Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy and Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:1–27.
7. Hagi D, Papavassiliu T, Hamm K, et al. Coronary artery disease in takotsubo cardiomyopathy. *Circ J*. 2007;71:1092–1094.
8. Sobczak S, Drożdż J. Inne kardiomiopatie w: Ponikowski P, Hoffman P, Witkowski A. Kardiologia Podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. ViaMedica. 2019;11:484–487.
9. Ghadri JR, Cammann VL, Juristic S, et al. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1036–1042.
10. Młodzianowski A. Nawracająca kardiomiopatia takotsubo wywołana zaostrzeniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i beta-mimetykami. *ChSiN*. 2018;15:177–180.
11. Rajwani A, Adam Z, Hall JA, Bronchogenic Stress Cardiomyopathy: A Case Series. *Cardiology*. 2015;130:106–111.
12. Khan A, Patel B, Qaqa F, et al. A rare case of chronic obstructive pulmonary disease induced Takotsubo cardiomyopathy in a male. *Int J Case Rep Images*. 2018;9:1–3.
13. Vaz J, Berggren R, Eriksson B. Frequently recurrent takotsubo syndrome in COPD. *Case Rep Cardiol*. 2019;2019:6706935.
14. Katsa I, Christia P, Massera D, et al. Recurrent Stress Cardiomyopathy During COPD Exacerbation: Are Beta-adrenergic Agonists Only to Blame? *Cureus*. 2017;9:e1166.
15. Dias A, Franco E. Takotsubo cardiomyopathy and chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Port Cardiol*. 2014; 33: 659.
16. Costantini N, Gelonesi F, Tritto C, et al. Bronchial Asthma as a trigger of tako-tsubo-like cardiomyopathy in elderly woman. *J Cardiovasc Med*. 2016;17 Suppl.2:e247–e248.
17. Santoro F, Correale M, Ieva R, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy following an allergic asthma attack after cephalosporin administration. *Int J Cardiol*. 2012;159:e20–21.
18. Khwaja YH, Tai JM. Takotsubo cardiomyopathy with use of salbutamol nebulisation and aminophylline infusion in a patient with acute asthma exacerbation. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016217364.

19. Jin Q, Luo Q, Zhao Z. Takotsubo syndrome with pulmonary embolism: a case report and literature review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18:229:1–8.
20. Sakul NFN, Balabigari NR, Purewal JK. Reverse takotsubo pattern in setting of undiagnosed pheochromocytoma and pulmonary embolism: a rare presentation. *Am J Case Rep.* 2020;21:e920231.
21. Burgdorf C, Kurowski V, Bonnemeier H, et al. Long-term prognosis of the transient left ventricular dysfunction syndrome (Tako-Tsubo cardiomyopathy): focus on malignancies. *J Heart Fail.* 2008;10:1015–1019.
22. Burgdorf C, Kurowski V, Radke P. Long-term prognosis of the transient left ventricular ballooning syndrome and cancer. *Heart Lung.* 2011;40:472.
23. Elikowski W, Małek-Elikowska M, Łazowski S. Takotsubo cardiomyopathy in a young male with lung cancer and neoplastic embolization of the coronary microcirculation. *Pol Merkur Lekarski.* 2018;44:54–59.
24. Yaziciglu A, Subasi M, Turrkan S, et al. An uncommon cause for grade 3 primary graft dysfunction after lung transplantation: Takotsubo cardiomyopathy. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2018;26:487–491.
25. Kassegne L, Degot T, Morel O, et al. Acute Cardiac Failure Due to Takotsubo Cardiomyopathy Secondary to a Phone Call for Lung Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc.* 2019;51:3167–3170.
26. Michel-Cherqui M, Felten ML, Liu N, et al. Management of takotsubo cardiomyopathy in a lung transplant recipient. *Transplantation.* 2010;90:692–694.
27. Ghadri JR, Bataisou RD, Diekmann J, et al. First case of atypical takotsubo cardiomyopathy in a bilateral lung-transplanted patient due to acute respiratory failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015;4:482–485.
28. Akashi YJ, Sakakibara M, Miyake F. Reversible left ventricular dysfunction “takotsubo” cardiomyopathy associated with pneumothorax. *Heart.* 2002;87:E1.
29. Hamadanchi A, Lichtenauer M, Dannberg G, et al. Association of inverted Takotsubo cardiomyopathy with postpartum pneumo-mediastinum: when a “broken lung” meets a “broken heart”. *Wien Klin Wochenschr.* 2014;126:1.
30. Geng S, Mullany D, Fraser JF. Takotsubo cardiomyopathy associated with sepsis due to *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Crit Care Resusc.* 2008;10:231–234.
31. Elikowski W, Małek-Elikowska M, Lisiecka M, et al. Kardiomiopatia takotsubo spowodowana przez grypę B. *Pol Merkur Lekarski.* 2018;XLV:67–70.
32. Hegde S, Khan R, Zordok M, et al. Characteristics and outcome of patients with COVID-19 complicated by Takotsubo cardiomyopathy: case series with literature review. *Open Heart.* 2020;7:e001360.
33. Desai H, Jadeja D, Sharma K. Takotsubo syndrome a rare entity in patients with COVID-19: An updated review of case-reports and case-series. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;29:100604.
34. Bernardi N, Calvi E, Cimino G, et al. COVID-19 Pneumonia, Takotsubo Syndrome, and Left Ventricle Thrombi. *JACC Case Rep.* 2020;2:1359–1364.
35. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J.* 2018;39:2047–2062.

# Sarkoidoza płuc i serca

Anna Dubaniewicz, Karolina Dorniak, Maria Dudziak

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Sarkoidoza (SA, *sarcoidosis*) to ziarniniakowa choroba wielonarządowa
- Neurosarkoidoza, sarkoidoza serca (CS, *cardiac sarcoidosis*), hiperkalcemia z następującą niewydolnością nerek, SA śledziony, narządu wzroku, często bezobjawowe, nierozpoznane mogą zagrażać życiu chorego
- SA układu oddechowego może zajmować miąższ płucny, węzły chłonne wnek/śródpiercia, rzadko opłucną
- W obrazie RTG czy badaniu tomokomputerowym wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej obowiązuje klasyfikacja do jednej z pięciu faz (0-IV)
- Wg Japońskiego Ministerstwa Zdrowia do rozpoznania CS służy badanie histopatologiczne lub kliniczne SA pozasercowej oraz co najmniej dwa z czterech dużych kryteriów lub jedno z czterech dużych kryteriów i co najmniej dwa z pięciu małych kryteriów
- Wg *Heart Rhythm Society* rozpoznanie CS jest pewne, jeżeli obecne są ziarniniaki nieserowaciejące w materiale z biopsji serca (o prawdopodobnej CS mówimy po uzyskaniu pozytywnego wyniku biopsji pozasercowej SA) oraz kardiomiopatia, blok przedsionkowo-komorowy odpowiadający na steroidoterapię/immunosupresję
- CS w echo serca to regionalne zaburzenia kurczliwości ścian serca, nieodpowiadające obszarom zaopatrzenia wieńcowego, w postaci tętniaka, cieńszej ściany, z upośledzeniem funkcji skurczowej, obniżoną LVEF <40% oraz dysfunkcją rozkurczową
- Obecnie wczesnym markerem CS jest badanie odkształcenia podłużnego, techniką dopplera tkankowego lub techniką śledzenia płamki akustycznej
- CS w rezonansie magnetycznym serca charakteryzują zmiany o charakterze późnego wzmocnienia dotyczące mięśnia komór i przedsionków, w warstwie podnasilrdziowej bądź śródściennie, pojedyncze lub mnogie
- Lekiem pierwszego rzutu SA i CS jest prednizon, w dawce początkowej 20–40 mg na dobę w postaci płucnej i 60–80 mg na dobę w CS przez trzy miesiące ze stopniową redukcją dawki do najmniejszej skutecznej przez 1–1,8 roku w SA płuc i do dwóch lat w CS

- Lekiem drugiego rzutu jest metotreksat, a w przypadku jego nietolerancji rozważane są: leflunomid, azatiopryna, (hydroksy) chlorochina, rzadko cyklofosfamid i leki biologiczne
- W CS leczenie objawów niewydolności serca i zaburzeń rytmu jest stosowane według obowiązujących standardów

## Wprowadzenie

Sarkoidoza (SA, *sarcoidosis*) to ziarniniakowa choroba wielonarządowa. Występuje najczęściej u młodych dorosłych, zwłaszcza kobiet, przed 40. rokiem życia, szczególnie w wieku 20–29 lat. W Szwecji, Wielkiej Brytanii, Japonii i Stanach Zjednoczonych odnotowano ponadto drugi szczyt zachorowania u kobiet po 50. roku życia<sup>1,3</sup>. Częstość zachorowania na SA jest odmienna w różnych grupach etnicznych. Choroba ta występuje najczęściej wśród mieszkańców północnej Europy, północnej Japonii, jak również we wschodnich i centralnych stanach Stanów Zjednoczonych Ameryki (USA). Najwyższą liczbę zachorowań na SA odnotowano w krajach skandynawskich, zwłaszcza w Szwecji (64 przypadki/100 tys. mieszkańców), Norwegii (26,7/100 tys.) i Finlandii (28,2/100 tys.) oraz w Irlandii (28,13/100 tys.)<sup>1,5-7</sup>. Natomiast SA występuje najrzadziej w regionie śródziemnomorskim, Portugalii, Arabii Saudyjskiej, w krajach Ameryki Południowej i Azji (Korea, południowy obszar Japonii). W Portugalii liczbę zachorowań na SA szacuje się zaledwie na 0,2 osoby/100 tys. mieszkańców, natomiast współczynnik zapadalności w Korei wynosi jedynie 0,13/100 tys. osób. Znacznie częściej na SA zapadają osoby rasy negroidalnej niż kaukaskiej. W badaniach przeprowadzonych w USA, u Afroamerykanów stwierdzono współczynnik zachorowalności równy 35,5/100 tys. mieszkańców, podczas gdy u osób rasy kaukaskiej wynosił on 10,9/100 tys.<sup>1</sup>

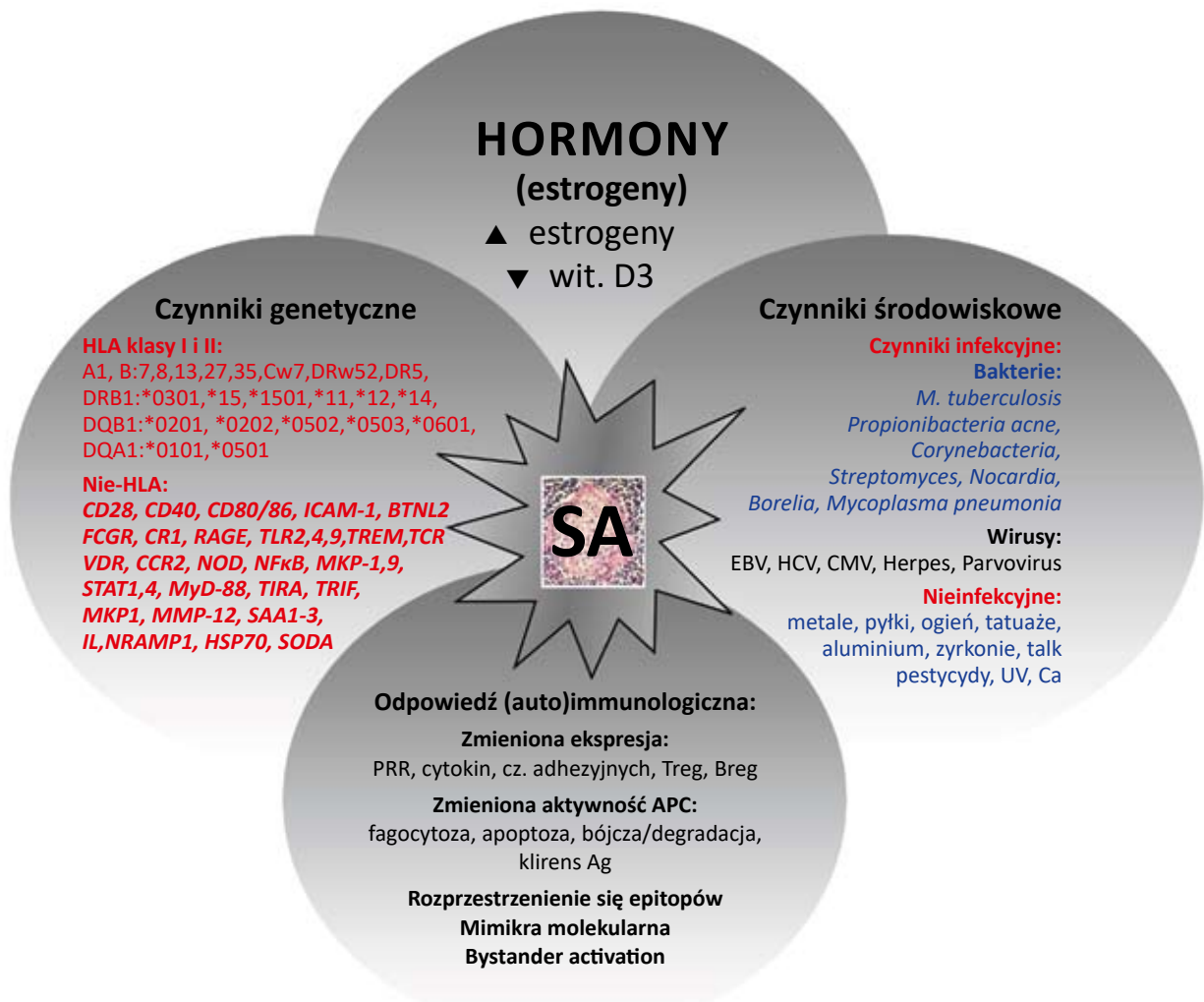
W Polsce pełna analiza epidemiologiczna SA pochodzi z 1976 roku. Natomiast w 2019 roku zostały opublikowane dane o populacji chorych hospitalizowanych z powodu SA z lat 2008–2015. Autorzy wykazali współczynnik choroby wynoszący ok. 7,5/100 tys. Wśród pacjentów z postacią płucną choroby dominowali mężczyźni w przedziale wieku 30–40 lat, podczas gdy wiek badanych kobiet wynosił 40–50 lat<sup>2</sup>.

Częściej wśród Afroamerykanów niż w rasie kaukaskiej występuje także postać zaawansowana i przewlekła niż ostra. Ponadto istnieje zróżnicowanie narządowe SA. Wśród Japończyków wykazano najwyższą na świecie obecność postaci sercowej (CS, *cardiac sarcoidosis*) i ocznej SA, podczas gdy w Europie i USA dominuje postać płucna tej choroby<sup>3</sup>. Dlatego też najczęstszą przyczyną zgonu chorego na SA w Japonii jest CS, podczas gdy w USA, w Europie, w tym w Polsce, niewydolność oddechu. Współczynnik zgonów dla populacji światowej wynosi 1–6%, zaś w Polsce, wśród hospitalizowanych pacjentów – 0,3%<sup>1,2</sup>.

## Etiopatogeneza sarkoidozy

Etiologia SA nie została do końca poznana. Uważa się, że u ludzi z predyspozycją genetyczną czynniki środowiskowe, zarówno infekcyjne, jak i nieinfekcyjne, mogą indukować rozwój odpowiedzi (auto)immunologicznej w SA<sup>6</sup>.

Polimorfizmy genów, kodujące antygeny układu zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigens*), jak i genów spoza tego układu, zmieniając ekspresję cząsteczek kostymulatorowych, receptorów zewnątrzkomórkowych, błonowych, wewnątrzkomórkowych, elementów szlaków sygnałowych, cytokin czy enzymów wewnątrzkomórkowych, zmieniają funkcję komórek immunologicznych (np. apoptozę, fagocytozę lub właściwości bakteriobójcze/degradacyjne), które w odpowiedzi na czynniki infekcyjne i/lub nieinfekcyjne prowadzą do przetrwałej obecności antygen(ów) i przewlekłej stymulacji odpowiedzi (auto)immunologicznej w SA (rycina 1).



**Rycina 1.** Etiopatogeneza SA.

Ag (antigen) – antygen(y), APC (antigen presenting cell) – komórka prezentująca antygen, Ca (cancer cells) – komórki/Ag raka, CMV (cytomegalovirus) – cytomegalowirus, DAMPs (damage associated molecular patterns) – wzorce molekularne związane z czynnikami nieinfekcyjnymi EBV (Epstein-Barr virus) – wirus Epstein-Barr, HCV (hepatitis C virus) – wirus zapalenia wątroby typu C, HLA (human leukocyte antigens) – główny układ zgodności tkankowej, PAMPs (pathogen associated molecular patterns) – wzorce molekularne związane z patogenami, PRR (pattern recognition receptors) – receptory rozpoznające wzorce, SA (sarcoidosis) – sarkoidoza, sodA (superoxide dismutase A) – dysmutaza ponadtlenkowa A, SAA (serum amyloid A) – surowiczy amyloid A, UV (ultraviolet) – ultrafiolet

## Diagnostyka sarkoidozy

Ze względu na nieznaną etiologię i brak specyficznych testów diagnostycznych rozpoznanie SA opiera się na badaniu klinicznym, radiologicznym i przede wszystkim na wyniku badania histopatologicznego bioptatu przynajmniej jednego narządu zajętego przez proces chorobowy, w którym obecne są nieserowaciejące ziarniniaki (w ok. 80%)<sup>1,3</sup>. Diagnoza wymaga wykluczenia innych przyczyn tworzenia się ziarniny, przede wszystkim gruźlicy. Za inne przyczyny tworzenia ziarniny uznawane są także mykobakteriozy, pylice, choroba kociego pazura, sarkoidalna reakcja na nowotwór czy chłoniaki, z którymi SA może współistnieć lub pojawić się po ich leczeniu<sup>1,3,7</sup>.

## Obraz kliniczny SA

Sarkoidoza jest chorobą wielonarządową i najczęściej zajmuje: układ oddechowy, wątrobę, śledzionę, skórę, ale także serce, ośrodkowy układ nerwowy, narząd wzroku, a wywołując hiperkalcemię, może prowadzić do niewydolności nerek (tabela 1). Sarkoidoza tych ostatnich, często bezobjawowa, nierozpoznana może zagrażać życiu chorego<sup>3,4,5</sup>.

**Tabela 1.** Częstość występowania postaci narządowych SA

Postacie narządowe SA	Częstość występowania (w %)
<b>Postać płucna</b>	
Układ oddechowy	90
Układ limfatyczny (śródpiersie)	75–90
<b>Postać pozapłucna</b>	
Serce	5 – klinicznie; 25–60 – <i>post mortem</i>
Gałka oczna/oczdół	25–50
Układ nerwowy	10 – klinicznie; 25 – <i>post mortem</i>
Metabolizm wapnia/nerki	10–15
Wątroba/śledziona	<60
Skóra	25–35
Układ kostno-stawowy	5–40
Obwodowe węzły chłonne	30
Gruzoły łzowe/ślinianki	5
Narządy płciowe	<4
Przewód pokarmowy	<1
Mięśnie	<1

## Postać płucna SA

Sarkoidoza może zajmować miąższ płucny, węzły chłonne wnek/śródpiersia, a u 0,1% chorych może pojawić się płyn w jamie opłucnej<sup>1,3,7</sup>. W Polsce w 2019 roku 32% hospitalizowanych pacjentów miało SA miąższu płucnego i 25% płuc oraz węzłów chłonnych śródpiersia<sup>2</sup>.

Sarkoidoza może przebiegać objawowo oraz bezobjawowo. Postać ostra tej choroby przebiega pod postacią zespołu *Löfgrena*, który charakteryzuje się powiększeniem węzłów chłonnych wnek płucnych/śródpiersia, rumieniem guzowatym na podudziach i/lub przedramionach, zapaleniem stawów, najczęściej skokowych, ale również stawów rąk (rycina 2)<sup>1,3,7</sup>.

**Rycina 2.** Rumień guzowaty na kończynach i zapalenie stawów skokowych i nadgarstkowych.

Należy podkreślić, że rumień guzowaty jest jedynie odczynem immunologicznym na antygeny w przebiegu innych procesów, jak: zakażenie *Streptococcus*, *Mycobacteria*, *Yersinia*, *Toxoplasmoza*, *Mycoplasma pneumoniae*, grzybice, nowotwory i choroby tarczycy<sup>8</sup>.



Postać przewlekła SA jest często bezobjawowa i rzadko przebiega z dusznością oraz kaszlem. Najczęściej stwierdza się więcej zmian radiologicznych niż objawów klinicznych, w tym zmian osłuchowych. Dlatego obecność rzeżeń dźwięcznych, trzeszczeń nad polami płucnymi, narastającej duszności czy palców pałeczkowatych zmusza do poszukiwania innych przyczyn ww. zmian, np. współistnienia alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, niespecyficznego śródmiąższowego zapalenia płuc czy nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*) i niewydolności krążenia (HF, *heart failure*). Obecność płucnej czy pozapłucnej postaci SA nie zwalnia od diagnostyki współistniejących chorób.

Na podstawie obrazu RTG czy badania tomokomputerowego wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej (HRCT, *high resolution computed tomography*) chorych na SA klasyfikuje się do jednej z pięciu faz SA (0-IV)<sup>9</sup>. W stadium 0 nie dochodzi do zajęcia płuc, a jedynie istnieją pozapłucne postacie tej choroby (jedna lub więcej); w fazie I (>50%) stwierdzana jest limfadenopatia wętkowa/śródpiersiowa, która może ulec samoistnej remisji w 90% w ciągu dwóch lat, zwłaszcza w zespole *Löfgrena*; w stadium II do limfadenopatii dołączają zmiany drobnoguzkowe wzdłuż pęczków oskrzelowo-naczyniowych, przebiegające od wnęki do opłucnej, i charakterystyczny obraz klatki piersiowej w HRCT, które mogą cofnąć się bez leczenia w 40–70%; w III fazie choroby (25%) dochodzi do cofnięcia się zmian węzłowych, a pozostają jedynie zmiany miąższowe, które mogą ulec samoistnej remisji w 20%. Natomiast IV faza (10–15%) jest fazą nieodwracalną, gdzie dominują zmiany włókniste i włóknisto-jamiste, w których mogą zasiedlać się grzyby. Wśród nich groźny jest *Aspergillus fumigatus*, który nie tylko może alergizować gospodarza, ale naciekając naczynia przebiegające w tych jamach, może prowadzić do śmiertelnych krwotoków. Oprócz wyżej wymienionych form płucnych choroby opisywana jest postać pęcherzykowa SA, która przyjmuje obraz „kul śnieżnych”. Również w ok. 1% może dochodzić do pojawienia się płynu w jamie/jamach opłucnej.

Scyntygrafia z użyciem galu czy technetu jest przydatna przede wszystkim w diagnostyce SA gruczołów łzowych i ślinianek, ale jest mniej czuła niż pozytronowa emisyjna tomografia komputerowa z użyciem 18F – fluorodeoksyglukozy (FDG-PET, *positron emission tomography with 2-deoxy-2-[fluorine-18]fluoro-D-glucose*). Wyżej wspomniane badania obrazowe pozwalają na dokładną lokalizację dla biopsji sarkoidalnej zmiany. Należy jednak zwrócić uwagę na fałszywie dodatnie wyniki tych badań obrazowych, które występują w nowotworach i gruźlicy (TB, *tuberculosis*).

Natomiast „złotym standardem” diagnostycznym w SA jest badanie histopatologiczne bioptatu i stwierdzenie nieserowaciejącej ziarniny oraz wykluczenie innych przyczyn jej rozwoju, przede wszystkim TB<sup>1</sup>. Materiałem do badania histopatologicznego może być błona śluzowa pobrana podczas bronchofiberskopii z rozwidleń oskrzeli, gdzie obecne są płaskie żółte tarczki, drobne kremowe guzki (do 90%), które uciskając na drobne naczynia krwionośne, dają miotełkowate poszerzenia ich światła. Nawet pobierając wycinki z niezmienionej śluzówki oskrzela Costabel potwierdził obecność ziarniny sarkoidalnej w ok. 40–60% przypadków<sup>10</sup>. W materiale 4–5 wycinków z biopsji przezoskrzelowej płuc (TBLB, *transbronchial lung biopsy*) badanie histopatologiczne wykazało obecność ziarniaków u 70–80% chorych, nawet w I fazie SA, a w przypadku zaawansowanej choroby częstość rozpoznań wynosiła nawet 90%. Natomiast porównawcza analiza pozytywnych wyników uzyskanych za pomocą TBLB, przezoskrzelowej biopsji węzła chłonnego (TBNA, *transbronchial needle aspiration*), przezoskrzelowej biopsji pod kontrolą USG (EBUS, *endobronchial ultrasonography*) i przezprzełykowej (EUS-FNA, *transesophageal ultrasound-guided fine needle aspiration*) wykazała większą o 30% przydatność techniki EBUS-TBNA niż TBNA. W różnych badaniach wyniki diagnostyczne z zastosowaniem EBUS-TBNA uzyskano w 83–93% przypadków, podobnie jak stosując EUS-FNA (82–86%)<sup>11</sup>.

Z dodatkowych badań pomocna jest analiza materiału z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALF, *bronchoalveolar lavage fluid*). Największe znaczenie dla aktywnej SA ma wartość indeksu

limfocytów CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, który w aktywnej postaci choroby może być większy niż 3,5<sup>1</sup>. Należy jednak pamiętać, że limfocytoza w BALF może występować także w alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych, limfocytarnym zapaleniu płuc czy w organizującym się zapaleniu płuc.

Rola stężenia enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin converting enzyme*) w surowicy chorych na płucną SA, w przeciwieństwie do jego zawartości w płynie mózgowo-rdzeniowym, jest ograniczona w diagnostyce tej choroby, ponieważ podwyższone stężenie ACE może występować w TB, nowotworach czy w grzybicy<sup>12</sup>. Testy czynnościowe płuc, takie jak: test sześciominutowego marszu (6MWT, *six-minute walk test*), badanie transferu płucnego dla tlenu węgla (TL<sub>CO</sub>, *lung transfer for carbon monoxide*), pojemność całkowita płuc (TLC, *total lung capacity*) oraz parametry spirometryczne są pomocne w monitorowaniu przebiegu SA. Ponadto obniżone wartości parametrów powyższych testów wraz z objawami klinicznymi i radiologicznymi stanowią wskazanie do włączenia terapii u chorych na SA.

## Leczenie postaci płucnej SA

Lekiem pierwszego rzutu w tej postaci jest prednizon, w dawce początkowej 20–40 mg przez trzy miesiące z redukcją dawki do najmniejszej skutecznej przez 1–1,8 roku. Krótkotrwała terapia może skutkować wznową, którą należy leczyć dawką początkową prednizonu. W przypadku istniejących przeciwwskazań do leczenia sterydami, sterydooporności, lekiem drugiego rzutu jest metotrexat (MTX). Lek podawany jest raz w tygodniu w dawce 7,5–15 mg z suplementacją kwasu foliowego. By przeciwdziałać niepożądanym skutkom prednizonu, można włączyć MTX i małe dawki sterydów przez sześć miesięcy ze stopniowym zmniejszaniem dawki sterydów do ich całkowitego odstawienia. W przypadku nietolerancji MTX, braku efektu terapii rozważane są: leflunomid, azatiopryna, (hydroksy)chlorochina. W ciężkich postaciach SA, przewlekłych, bardziej zaawansowanych, stosuje się cyklofosfamid i nierefundowane w Polsce leki biologiczne (anty-TNF- $\alpha$ )<sup>13</sup>.

## Postacie pozapłucne SA

SA układu oddechowego może występować razem z inną postacią lub postaciami pozapłucnymi, poprzedzać je lub rozwijać się po ich pojawieniu. Najgroźniejszą postacią SA jest często bezobjawowa CS.

## Sarkoidoza serca Epidemiologia

Najczęściej SA serca (CS, *cardiac sarcoidosis*) występuje u młodych dorosłych, ale opisywane są również zachorowania u noworodków, jak i u chorych po 80. roku życia. Najwyższa częstość występowania CS w Japonii przypada na wiek 20–34 lat u kobiet i 50–60 lat u mężczyzn<sup>14</sup>. W Finlandii w ciągu ostatnich 25 lat rozpoznawalność CS wzrosła 20-krotnie<sup>15</sup>. Sarkoidoza serca, podobnie jak SA układu oddechowego, występuje rzadziej wśród pacjentów rasy kaukaskiej (11/100 tys. mieszkańców) niż wśród Afroamerykanów (35/100 tys.). Objawowe uszkodzenie serca z potwierdzoną SA występuje u około 5% pacjentów, podczas gdy w badaniu sekcyjnym w różnych grupach etnicznych wynosi nawet ok. 20–70%<sup>14–18</sup>. W Japonii objawy kliniczne CS stwierdzono u 23,8% chorych, a u 21% pacjentów wykazano zmiany w EKG<sup>16</sup>. Także analiza autorstwa Sharma i wsp. ujawniła objawy kliniczne u połowy chorych ze stwierdzoną sekcyjnie CS<sup>19</sup>. W badaniach autopsyjnych w Japonii częstość stwierdzanych zmian w sercu u osób z SA dochodziła do 50–70%<sup>14</sup>. Opracowanie Okasha i wsp. wyników badań autopsyjnych chorych po transplantacji serca (HTX, *heart transplantation*) z powodu CS oraz u osób, które zmarły z powodu zaburzeń rytmu

w przebiegu wielonarządowej SA, wykazało zajęcie serca u 25% chorych<sup>18</sup>. Sarkoidoza serca jest główną przyczyną śmierci w Japonii w przebiegu SA w porównaniu z Europą (odpowiednio 25% i 13%)<sup>18</sup>. W Polsce wśród 1375 pacjentów z podejrzeniem SA płuc rozpoznanie potwierdzono histopatologicznie u 160 osób, a u 64 (40%) ujawniono CS. Sarkoidoza serca występowała częściej u mężczyzn (45; 70,3%) niż u badanych kobiet (19; 29,7%)<sup>17</sup>.

## Lokalizacja zmian sarkoidalnych w sercu

SA może zajmować wszystkie struktury serca, w tym układ bodźcotwórczo-przewodzący. Najczęściej zmiany lokalizują się śródściennie i w warstwie podnasierdziowej lewej komory (LV, *left ventricle*) (w 90%), głównie w podstawnych segmentach przegrody międzykomorowej i ściany tylnej, a także w wolnej ścianie prawej komory (RV, *right ventricle*) serca<sup>20,21</sup>. Naciekiem mogą być objęte również mięśnie brodawkowate, zastawki serca czy osierdzie<sup>22</sup>. Niedomykalność zastawki mitralnej jako rezultat uszkodzenia mięśni brodawkowatych oraz LV może dotyczyć nawet ⅓ chorych z CS. Przyjmuje się jednak, że SA płatków zastawek występuje u mniej niż 3% chorych z pierwotnym zajęciem serca<sup>22</sup>. W światowym piśmiennictwie dostępne są wyłącznie kazuistyczne doniesienia na temat przyżyciowej oceny uszkodzenia płatków mitralnych. Żadnego z nich jednak nie udokumentowano w badaniu echokardiograficznym przezprzełykowym (TEE, *transesophageal echocardiography*) w obrazowaniu 3D.

## Diagnostyka sarkoidozy serca

Szeroko stosowane są kryteria rozpoznania SA serca wg raportu Ministerstwa Zdrowia Japonii z 1993 roku, zmodyfikowane przez Japońskie Towarzystwo SA i Chorób Ziarniniakowych z 2007 roku a następnie przez Japanese Circulation Society w 2016 roku (tabela 2A)<sup>23</sup>. W 2014 roku *Heart Rhythm Society* (HRS) opublikowało natomiast często stosowane kryteria (oparte na wytycznych WASOG z 2014 roku), w których większe znaczenie zyskują zmiany o charakterze typowo zlokalizowanego późnego wzmocnienia kontrastowego (LGE, *late gadolinium enhancement*) stwierdzane w rezonansie magnetycznym serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*) (tabela 2B)<sup>24</sup>.

**Tabela 2A.** Kryteria klinicznego rozpoznania CS wg Japanese Circulation Society. Do rozpoznania CS niezbędne jest rozpoznanie histopatologiczne lub kliniczne SA pozasercowej oraz co najmniej dwa z pięciu dużych kryteriów lub jedno z pięciu dużych kryteriów i co najmniej dwa z trzech małych kryteriów<sup>23</sup>

Kryteria „duże”	Kryteria „małe”
<ul style="list-style-type: none"> <li>• blok przedsionkowo-komorowy II/III stopnia, VT/VF</li> <li>• LVEF &lt; 50% lub regionalne zaburzenia funkcji skurczowej</li> <li>• cieńsza podstawna część przegrody międzykomorowej, tętniak, zwiększona grubość ściany bez uchwytnej przyczyny w badaniu echokardiograficznym</li> <li>• nieprawidłowy wychwyty izotopu galu 67 w badaniu scyntygraficznym lub 18-FDG w PET</li> <li>• obszary późnego wzmocnienia kontrastowego miokardium w badaniu MRI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieprawidłowy zapis EKG: nsVT lub liczne lub wielogniskowe pobudzenia ektopowe komorowe, blok prawej odnogi pęczka Hisa, patologiczny załamek Q</li> <li>• ubytek perfuzji w scyntygrafii perfuzyjnej serca,</li> <li>• nacieki monocytarne oraz co najmniej umiarkowane włóknienie podścieliska w biopsji endomiokardialnej</li> </ul>

FDG (*fluorodeoxyglucose*) – fluorodeoksyglukoza, LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory, MRI (*magnetic resonance imaging*) – rezonans magnetyczny, nsVT (*non-sustained ventricular tachycardia*) – nieutrwalony częstoskurcz komorowy, PET (*positron emission tomography*) – pozytonowa emisyjna tomografia, VF (*ventricular fibrillation*) – migotanie komór, VT (*ventricular tachycardia*) – częstoskurcz komorowy

**Tabela 2B.** Kryteria rozpoznania SA serca wg Grupy Ekspertów *Heart Rhythm Society*<sup>24</sup>

Kryteria rozpoznania CS wg <i>Heart Rhythm Society</i>
<b>1. Rozpoznanie histopatologiczne:</b> nieserowaciejące ziarniniaki w biopsji endomiokardialnej, bez alternatywnej przyczyny (w tym wykluczona obecność drobnoustrojów)
<b>a) Histopatologiczne rozpoznanie SA pozasercowej</b> <b>oraz</b> <b>b) Co najmniej jedno kryterium spośród poniższych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiomiopatia lub blok przedsionkowo-komorowy odpowiadające na steroidoterapię/immunosupresję</li> <li>• LVEF &lt;40%</li> <li>• Samopodtrzymujący się VT (spontaniczny lub indukowany), bez innej przyczyny</li> <li>• Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia typu 2 (Mobitza) lub blok przedsionkowo-komorowy III stopnia</li> <li>• Plamisty wychwyty radioznacznika w specjalnym badaniu PET (o dystrybucji typowej dla CS)</li> <li>• Zmiany o charakterze późnego wzmocnienia w CMR (o dystrybucji typowej dla CS)</li> <li>• Dodatni wychwyty galu (o dystrybucji typowej dla CS)</li> </ul>
<b>oraz</b> <b>c) Inne przyczyny zmian w sercu zostały wykluczone</b>

\* Zasadniczo „prawdopodobne zajęcie serca” jest wystarczające do ustalenia rozpoznania klinicznego CS.

CMR (*cardiac magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny serca, CS (*cardiac sarcoidosis*) – sarkoidoza serca, LVEF (*left ventricle ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory, VT (*ventricular tachycardia*) – częstoskurcz komorowy, PET (*positron emission tomography*) – pozytonowa emisyjna tomografia

Rozpoznanie zmian w sercu u chorych z pozasercową SA jest możliwe, gdy spełnione są następujące kryteria: co najmniej dwa spośród pięciu kryteriów tzw. dużych albo jedno z pięciu kryteriów „dużych” oraz dwa lub więcej spośród kryteriów „małych”. U osób z zachowaną funkcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricle ejection fraction*) można posłużyć się oznaczeniem parametrów biochemicznych jako pomocnych w rozpoznaniu CS. Troponina wysokiej czułości (hs-cTnT) jest parametrem o czułości i specyficzności w rozpoznaniu CS odpowiednio 87,5% i 75,0%. Jednakże w grupie 18 chorych na CS z tachykardią komorową, nieprawidłowości w CMR wykazano u 12 pacjentów, a tylko u 5 osób stężenie troponin (cTn) było podwyższone<sup>25</sup>. W innym badaniu Date i wsp. wskazują na podwyższone stężenie BNP u chorych z CS w porównaniu z SA płucną<sup>26</sup>.

## Obraz echokardiograficzny w sarkoidozie serca

W badaniu echokardiograficznym można zaobserwować regionalne zaburzenia kurczliwości ścian serca, nieodpowiadające obszarom zaopatrzenia wieńcowego, w postaci tętniaka, cieńszej ściany, zwłaszcza podstawnych segmentów przegrody międzykomorowej, z lub bez poszerzenia LV czy RV, z upośledzeniem globalnej funkcji skurczowej, zmniejszeniem LVEF oraz cechami dysfunkcji rozkurczowej<sup>27</sup>. Niekiedy ogniska CS mogą przybierać formę pogrubienia przegrody międzykomorowej<sup>28</sup>. Zajęty może być także obszar mięśnia przedsionków. Rzadko zmiany obserwowane są wyłącznie w obrębie koniuszka LV. Bardziej rozległy proces zapalny i postępujące włóknienie mięśnia mogą prowadzić do upośledzenia funkcji skurczowej mięśnia, poszerzenia jam serca oraz wtórnych niedomykalności zastawek przedsionkowo-komorowych lub do przewlekłej niewydolności krążenia (CHF, *chronic heart failure*)<sup>29</sup>. Niewydolność prawokomorowa zwykle jest konsekwencją rozległego uszkodzenia miąższu płuc, natomiast lewokomorowa – najczęściej pierwotnego zajęcia serca<sup>30</sup>. Badanie odkształcenia podłużnego miokardium (GLS, *Global Longitudinal Strain*) techniką dopplera tkankowego (TDI, *Tissue Doppler Imaging*) lub techniką śledzenia plamki akustycznej (STE, *speckle-tracking echocardiography*) pozwala w bardziej czuły sposób wykryć zmiany w sercu i może stanowić wczesny marker zajęcia serca przez nacieki sarkoidalne<sup>31,32</sup>.

## Badanie EKG i 24-godzinne EKG metodą Holtera w diagnostyce sarkoidozy serca

W przypadku zajęcia przegrody międzykomorowej może dochodzić do uszkodzenia układu przewodzenia i zaburzeń rytmu serca (tabela 3)<sup>32</sup>.

**Tabela 3.** Częstość objawów CS

Objawy	Częstość występowania (w %)
Blok przedsionkowo-komorowy	26–68
Blok(i) odnogi pęczka Hisa	12–61
Tachykardia nadkomorowa	0–32
Migotanie przedsionków	18
Trzepotanie przedsionków	5
Tachykardia komorowa	2–42
Nagły zgon sercowy	12–45
Niewydolność krążenia	10–30

Pojedyncze ziarniniaki lub zwłóknienia mogą być nieme klinicznie bądź powodować komorowe zaburzenia rytmu – ogniskowe lub w mechanizmie re-entry wokół powstałych zbliznowaceń. Nadkomorowe zaburzenia rytmu w badaniu Viles-Gonzalesa i wsp. u 100 chorych z potwierdzoną histopatologicznie i w CMR CS występowały w 32% przypadków<sup>33</sup>. Natomiast Nery i wsp. wykazali CS u 28% pacjentów z częstoskurczem komorowym. Autorzy sugerują, że zaburzenia rytmu powinny zawsze skłaniać do poszukiwania CS<sup>34</sup>. Ponadto Manikat i wsp. stwierdzili, że zaburzenia rytmu w postaci samoograniczającego się częstoskurczu komorowego (nsVT, *non-sustained ventricular tachycardia*) były objawem zajęcia serca w przypadku wielonarządowej SA<sup>35</sup>. Opisywane są również zaburzenia rytmu pod postacią częstoskurczu przedsionkowego po implantacji kardiowertera – defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter – defibrillator*) z powodu CS<sup>36</sup>.

## Rezonans magnetyczny serca

Rezonans magnetyczny serca umożliwia ocenę morfologii i funkcji serca z dobrą rozdzielczością przestrzenną. Dzięki badaniu LGE oraz nowym technikom CMR możliwości oceny serca poszerzyły się o unikalną charakterystykę tkankową miokardium<sup>37</sup>. U pacjentów z SA obszary LGE widoczne w standardowym badaniu CMR są jednym z kryteriów rozpoznania CS (tabele 2A i 2B).

Lokalizacja zmian o charakterze LGE może dotyczyć zarówno mięśnia komór, jak i przedsionków. Najczęściej obserwuje się zajęcie podstawnych segmentów przegrody, ściany tylnej i bocznej LV, a także mięśnia RV. Rzadziej zmiany obserwowane są w obrębie innych segmentów, w tym segmentów koniuszka<sup>28</sup>. Obszary LGE w CS występują najczęściej w warstwie podnasierdziowej lub śródściennie; mogą być pojedyncze lub mnogie. Jeżeli natomiast obejmują warstwę podwsierdziową LV, zwykle jest to obszar niepokrywający się z zakresem unaczynienia przez jedną z tętnic wieńcowych. W przypadku gdy obszar LGE jest ograniczony do warstwy podwsierdziowej (lub pełnościenny) i jednocześnie zbliżony do terytorium zaopatrzenia jednej z gałęzi tętnic wieńcowych, należy uwzględnić współistniejącą miażdżycę tętnic wieńcowych<sup>38</sup>. Badaniem rozstrzygającym jest w tych przypadkach koronarografia. Obecność obszarów LGE u chorych na CS wiąże się ze zwiększeniem ogólnej śmiertelności oraz nagłej śmierci sercowej SCD<sup>39</sup>. Zmiany o charakterze

LGE sugerujące CS mogą odpowiadać obszarom zwłóknienia albo obszarom ziarniniakowego zapalenia z ogniskowym włóknieniem w ich obrębie, dlatego też na tej podstawie trudno zróżnicować zmiany aktywne od nieaktywnych<sup>40</sup>. Odróżnienie zmian aktywnych od nieaktywnych w CS, czyli uwidocznienie czynnego procesu zapalnego, w przeciwieństwie do innych etiologii zapalenia, jest trudne. Czułość stosowanych w tym celu sekwencji jest ograniczona ze względu na ogniskowy charakter zmian w tej chorobie. Znaczący postęp w obrazowaniu chorób serca, w tym także CS, przynoszą nowe techniki CMR, w tym tzw. mapowanie parametryczne miokardium, polegające na ilościowej ocenie czasów relaksacji T1 i T2 mięśnia sercowego oraz objętości przestrzeni pozakomórkowej (ECV, *extracellular volume*)<sup>37,41–45</sup>.



**Rycina 3.** Charakterystyczny obraz zmian w badaniu CMR u pacjenta z CS. Mężczyzna lat 52, nsVT w teście wysiłkowym, utraty przytomności; koronarografia prawidłowa, bez istotnych nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym. Typowa lokalizacja zmian o charakterze LGE u pacjenta z CS:

- obszary LGE (żółte strzałki) odpowiadające śródściennym zmianom zapalnym i/lub pozapalnym w przebiegu choroby w płaszczyźnie poprzecznej w osi krótkiej (segmenty podstawne przednio-przegrodowy, dolny i tylny).
- Płaszczyzna 3CH – śródściennne obszary LGE (żółte strzałki) w podstawnym segmencie tylnym oraz w podstawnym segmencie przednio-przegrodowym. Sekwencja ultraszybkiego echa gradientowego z impulsem inwersji magnetyzacji.
- Mapa parametryczna czasu relaksacji poprzecznej T2. Uśredniony czas T2 miokardium 47 ms (zakres referencyjny 39–49 ms). Lokalne wydłużenie T2 (czarne strzałki): do 64 ms w podstawnym segmencie tylnym oraz do 56 ms w podstawnym segmencie przednio-przegrodowym, przemawiające za aktywnością procesu chorobowego w tych obszarach.

CMR (*cardiac magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny serca, LGE (*late gadolinium enhancement*) – późne wzmocnienie, nsVT (*non-sustained ventricular tachycardia*) – częstoskurcz komorowy

Przydatność tych technik wynika z faktu, że zdrowe tkanki charakteryzują się stosunkowo stałym zakresem wartości czasów relaksacji T1 i T2, a obecność patologii wiąże się ze zmianą ich wartości. W wielu stanach chorobowych zakres i kierunek takich zmian pozwala na określenie charakteru i aktywności toczącego się procesu, a także na monitorowanie postępu choroby i odpowiedzi na wdrożone leczenie. Na przykład zwiększenie zawartości wody, będące wyrazem ostrego uszkodzenia tkanek (np. w przebiegu zapalenia), skutkuje zwiększeniem wartości zarówno czasu T1, jak i T2, a także ekspansją ECV, której wielkość wyrażoną w procentach kalkuluje się na podstawie wartości hematokrytu krwi obwodowej oraz czasu T1 przed i po podaniu kontrastu<sup>45</sup>.

Przydatność map parametrycznych miokardium została już udokumentowana w diagnostyce wielu zapalnych chorób układowych, takich jak toczeń, twardzina układowa, reumatoidalne zapalenie stawów<sup>41–43</sup>. Greulich i wsp. udokumentowali istotnie podwyższone wartości czasów relaksacji u chorych z SA pozasercową, bez objawów klinicznych CS i bez zmian o charakterze LGE<sup>44</sup>. Sugerują oni, że włączenie mapowania parametrycznego serca do rutynowego protokołu badania CMR umożliwia detekcję wczesnego zajęcia serca u takich pacjentów. W innym badaniu udokumentowano skrócenie wysokich wyjściowych wartości czasu T2 u chorych na CS w wyniku zastosowania leczenia immunosupresyjnego, co korelowało z poprawą kliniczną i zmniejszeniem nasilenia arytmii<sup>37</sup>. Sugeruje to przydatność technik mapowania T2 do monitorowania aktywności

CS i efektów leczenia. Dostępność tych technik jest jednak w chwili obecnej jeszcze dość ograniczona, a ich wykorzystanie w badaniu CMR jest możliwe po uwzględnieniu pewnych wymagań, takich jak konieczność ustalenia zakresu wartości referencyjnych czasów relaksacji T1 i T2 dla danego skanera. Wydaje się jednak, że jako metoda ilościowa mapowanie parametryczne miokardium ma istotny potencjał diagnostyczny.

## Pozytonowa tomografia emisyjna

Pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem fluorodeoksyglukozy (FDG-PET, *fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) jest metodą stosunkowo mało dostępną, jednak jej szczególna wartość w diagnostyce CS wiąże się z możliwością zobrazowania obszarów aktywnego procesu zapalnego w tkankach. Połączenie z niskodawkową tomografią komputerową (CT, *computed tomography*) pozwala na precyzyjną lokalizację zmian w strukturach serca. Obszary zwiększonego wychwytu FDG wskazują na aktywny proces zapalny. Warunkiem uzyskania wiarygodnego wyniku jest jednak dobre przygotowanie chorego. Ostatnio pojawiła się także możliwość hybrydowego obrazowania PET-MR. W badaniu tym dzięki fuzji obrazów ocenia się kolokalizację obszarów zwiększonego wychwytu FDG w PET i obszarów LGE w CMR, co pozwala odróżnić obszary procesu aktywnego zapalenia od nieaktywnych ognisk zwłóknienia. Bariera dla szerszego zastosowania tego badania w Polsce są niska dostępność i wysoki koszt<sup>46</sup>.

## Biopsja endomiokardialna w diagnostyce sarkoidozy serca

Pewnym rozpoznaniem jest stwierdzenie ziarniniaków nieserowaciejących w badaniu histopatologicznym materiału z biopsji endomiokardialnej (EMB, *endomyocardial biopsy*). Proces zmian patologicznych został podzielony na fazę aktywnego zapalenia, objawiającą się lokalnym pogrubieniem miokardium związanym z obrzękiem i/lub obecnością nacieków, z towarzyszącymi odcinkowymi lub uogólnionymi zaburzeniami kurczliwości oraz na fazę przewlekłego zwłóknienia z obecnością obszarów cieńszego miokardium.

Jednakże zmiany w sercu lokalizują się w warstwie podnasierdziowej LV, są najczęściej ogniskowe i rozlane, co utrudnia dostęp do materiału diagnostycznego. Ponadto biopsja jest badaniem inwazyjnym i jest obarczona odsetkiem powikłań wynoszącym 1–3%, wśród których najpoważniejsze to: perforacja mięśnia z tamponadą, zaburzenia rytmu, w tym arytmie komorowe, zaburzenia przewodzenia, odma opłucnowa, zatorowość płucna (PE, *pulmonary embolism*) i powikłania neurologiczne. Biopsja endomiokardialna potwierdza rozpoznanie jedynie u 20% chorych na CS z klinicznymi objawami zajęcia serca<sup>47</sup>.

## Leczenie sarkoidozy serca

Terapia CS ma na celu zahamowanie procesu zapalnego i zapobiega zwłóknieniu, które doprowadza do istotnych zaburzeń przewodnictwa i/lub objawowej CHF<sup>48–54</sup>. Najbardziej poważnym powikłaniem CS jest nagła śmierć sercowa (SCD, *sudden cardiac death*) spowodowana złośliwą tachyarytmią komorową lub całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym. Inne istotne klinicznie powikłania to przedsionkowe tachyarytmie i CHF. Ważnymi niekorzystnymi czynnikami predykcyjnymi powikłań CS jest obniżona LVEF <50%, a w następnej kolejności stopień zaawansowania HF w skali NYHA (*New York Heart Association*)<sup>48</sup>. Nieleczona CS może doprowadzić do postępującej HF, w skrajnych przypadkach wymagającej HTX, może też być przyczyną SCD,

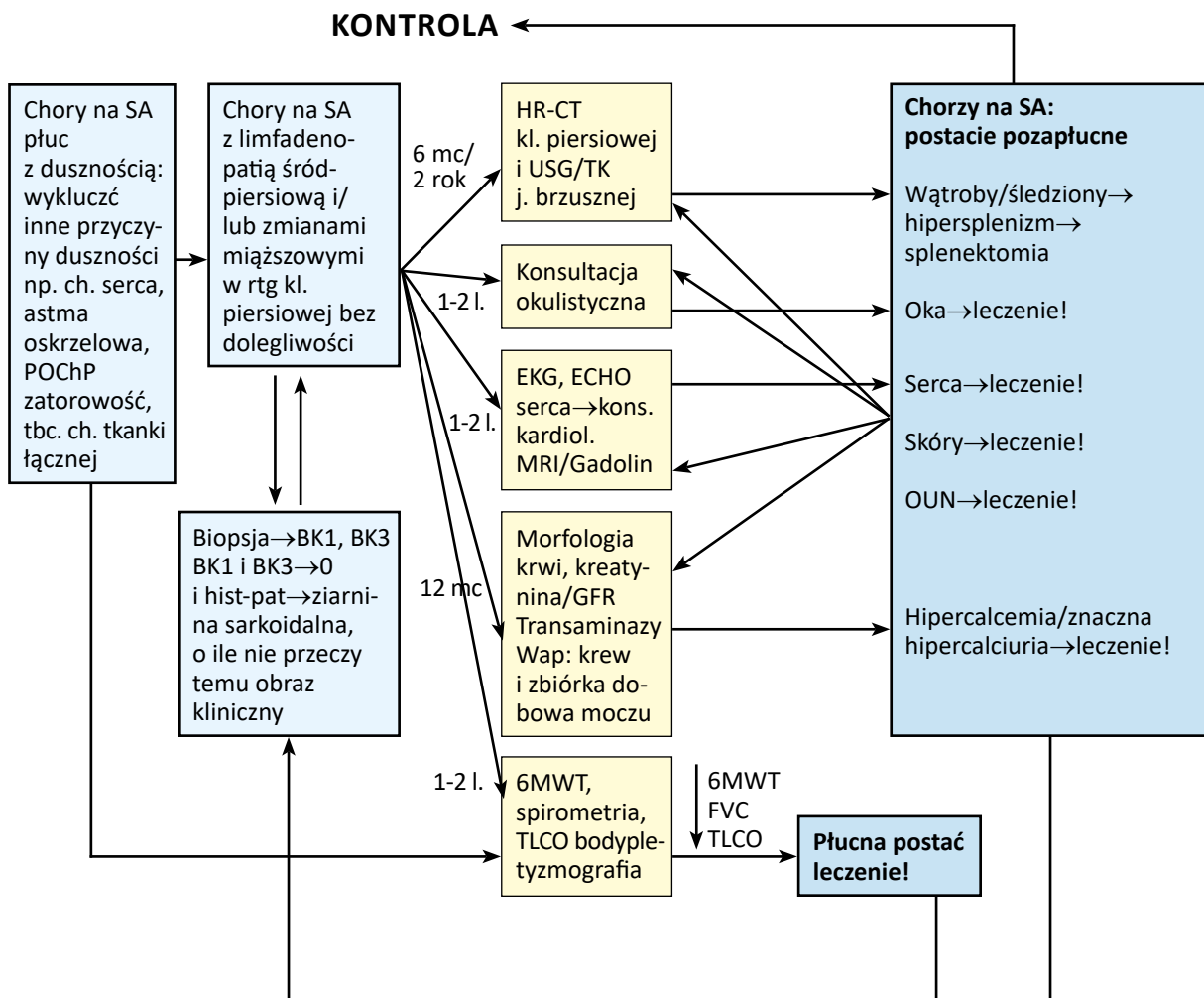
zwłaszcza młodych dorosłych<sup>50–51</sup>. Leczenie immunosupresyjne CS, ze względu na potencjalne działania niepożądane, powinno być zastosowane, gdy spełnione są kryteria jej rozpoznania<sup>23,24,50</sup>. Podobnie jak w SA płuc, kortykosteroidy są lekiem pierwszego rzutu w przypadku rozpoznania CS. Jednak rozpoczęcie terapii CS zaczyna się od większej dawki prednizonu, 60–80 mg na dobę. Ponowna ocena powinna się odbywać co 2–3 miesiące. Gdy stwierdza się zmniejszenie lub ustąpienie objawów, zalecane jest obniżenie dawki do 10–15 mg na dobę, którą utrzymuje się przez sześć miesięcy. Jeżeli w badaniach obrazowych stwierdzone jest ustąpienie objawów, rozważa się zatrzymanie leczenia, jednak łącznie po ok. dwóch latach<sup>13,55</sup>. W przypadku braku reakcji, działań niepożądanych czy przeciwwskazań do stosowania prednizonu należy zastosować leki drugiego rzutu, np. metotreksat lub azatioprynę, a w cięższych postaciach cyklofosfamid<sup>13,56,57</sup>. Nagai i wsp. wykazali u chorych z CHF (LVEF-44,5% oraz poszerzonym wymiarem końcowo-rozkurczowym LV) korzystniejsze efekty leczenia CS glikokortykosteroidami (5–15 mg na dobę prednizonu) w połączeniu z metotreksatem (7,5 mg/tydzień). U chorych zakwalifikowanych do terapii łącznej nie stwierdzono progresji w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie glikokortykosteroidami, w obserwacji pięcioletniej. Wykazano, że u 40% pacjentów CS ulega regresji po leczeniu<sup>51</sup>. Autorzy stwierdzili, że steroidy są bardziej efektywne u chorych z LVEF <54% i prowadzą do redukcji objętości LV i poprawy LVEF<sup>51</sup>. Ponadto wg Chiu i wsp. leczenie steroidami u chorych z LVEF >55% może zapobiegać przebudowie LV. Niestety mimo leczenia u części chorych objawy utrzymują się<sup>51</sup>. Farmakologiczne leczenie objawów HF powinno być stosowane według obowiązujących standardów<sup>46</sup>.

Leczenie antyarytmiczne pełni rolę pomocniczą. Najczęściej stosowanymi lekami są amiodaron oraz sotalol. Niekiedy w przypadku częstoskurczów komorowych rozważana jest przezcewnikowa ablacja, jednak jej zastosowanie jest kontrowersyjne ze względu na niski poziom powodzenia<sup>52</sup>. Natomiast u chorych z zaawansowanym blokiem (w tym śródkomorowym, gdy szerokość kompleksu QRS w zapisie elektrokardiograficznym >130 msec.) i/lub czynnikami ryzyka SCD, z LVEF <35% wskazana jest implantacja stymulatora i/lub ICD. U tych pacjentów dla umożliwienia kontroli CS stosowane są urządzenia typu „MR-conditional”<sup>58</sup>. W skrajnych przypadkach powinno się rozważyć HTX<sup>48–60</sup>. Wskazaniem do HTX są oporne komorowe zaburzenia rytmu i ciężka HF (NYHA IV), która nie poddaje się leczeniu farmakologicznemu, zwłaszcza u młodych pacjentów. Opisano przypadki nawracania CS w sercu przeszczepionym między 24. tygodniem a 18. miesiącem po HTX<sup>54</sup>. Z powodu potencjalnego zagrożenia powikłaniami będącymi zagrożeniem życia, jak też potencjalnymi korzyściami z leczenia wszyscy pacjenci ze zdiagnozowaną histopatologicznie SA płuc, a także z postacią pozapłucną choroby powinni być przebadani w kierunku zajęcia serca procesem chorobowym (rycina 4)<sup>3,39</sup>.

## Podsumowanie

Wielonarządowy charakter SA, często bezobjawowy, w tym CS, sprawia, że niezbędny jest algorytm diagnostyczny postępowania w tej chorobie (rycina 4)<sup>3</sup>.





**Rycina 4.** Diagnostyczny algorytm postępowania w SA płucnej i pozapłucnej<sup>3</sup>.

BK (*bacterium Koch*) – badanie w kierunku prątków gruźlicy, FVC (*forced vital capacity*) – natężona pojemność życiowa, GFR (*glomerular filtration rate*) – wskaźnik filtracji kłębuszkowej, HRCT (*high resolution computed tomography*) – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości, 6MWT (*six-minute walk test*) – test marszu sześciominutowego, MRI (*magnetic resonance imaging*) – rezonans magnetyczny, SA (*sarcoidosis*) – sarkoidoza, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc,  $TL_{CO}$  (*lung transfer for carbon monoxide*) współczynnik transferu płucnego dla tlenku węgla

W każdym przypadku postaci płucnej i pozapłucnej SA należy wykonać badanie obrazowe klatki piersiowej (HRCT, USG) i jamy brzusznej, morfologię krwi, stężenie kreatyniny, GFR, aktywność transaminaz, stężenie wapnia we krwi i w zbiorce dobowej moczu, testy czynnościowe płuc (6MWT z oceną saturacji, duszności oraz  $TL_{CO}$ , bodypletyzmografię, spirometrię z ew. próbą rozkurczową), konsultację okulistyczną i kardiologiczną. Obecność zmian skórnych wymaga konsultacji dermatologicznej. Ponadto zespół przewlekłego zmęczenia również wymaga diagnostyki, w tym diagnostyki różnicowej. Natomiast w przypadku każdej SA postaci pozapłucnej należy zawsze wykonać badania radiologiczne i ww. badania krwi oraz moczu, a także konsultacje wskazane w postaci płucnej.

W tym celu należy stworzyć zespół specjalistów (pulmonolog, kardiolog, dermatolog, neurolog, okulista), który powinien sprawować multidyscyplinarną opiekę nad chorym na SA.

## PIŚMIENNICTWO

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:736–755.
2. Bogdan M, Nitsch-Osuch A, Kanecki K, et al. Sarcoidosis Among Hospitalized Patients in Poland: A Study Based on a National Hospital Registry. *Pol Arch Intern Med.* 2019;129:580–585.
3. Dubaniewicz A. Diagnostyczny algorytm postępowania w SA płucnej i pozapłucnej. *Pol Merkur Lekarski.* 2018;44:101–109.
4. Stein E, Jacler I, Stimmel B. Asymptomatic electrocardiographic alterations in sarcoidosis. *Am Heart J* 1973;86:474–477.
5. Ardehali H, Howard DL, Hariri A, et al. A positive endomyocardial biopsy result for sarcoid is associated with poor prognosis in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2005;150:459–463.
6. Dubaniewicz A. “Teoria danger” jako wspólny mechanizm indukcji SA przez czynniki infekcyjne i nieinfekcyjne – rola czynników genetycznych. *Pol Merkur Lekarski.* 2018;44:91–96.
7. Dubaniewicz A. SA – choroba o wielu twarzach. *Forum Med Rodz.* 2009;3:27–41.
8. Chowanec M, Starba A, Wiland P. Erythema nodosum – review of the literature. *Reumatologia.* 2016;54:79–82.
9. Scadding J.G. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. *BMJ.* 1961;4:1165–1172.
10. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J.* 2001;18:56–68.
11. Kocoń P, Szlubowski A, Kuźdżał J, et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis: a randomized study. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127:154–162.
12. Costabel U, Hunninghake GW. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous disorders: Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:736–755.
13. James WE, Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11:677–687.
14. Ungprasert P, Ryu JH, Eric L, Matteson E. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2019;3:358–375.
15. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation.* 2015;131:624–632.
16. Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al. Epidemiology of Sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J.* 2009;31:372–379.
17. Martusewicz-Boros MM, Boros PW, Wiatr E, et al. Cardiac Sarcoidosis: Is it More Common in Men? *Lung.* 2016;194:61–66.
18. Okasha O, Kazmirczak F, Chen K-H A, et al. Myocardial Involvement in Patients With Histologically Diagnosed Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Gross Pathological Images From Autopsy or Cardiac Transplantation Cases. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011253.
19. Sharma OP, Maheshwari A, Thaker K. Myocardial sarcoidosis. *Chest.* 1993;103:253–258.
20. Ichinose A, Otani H, Oikawa M, et al. MRI of Cardiac Sarcoidosis: Basal and Subepicardial Localization of Myocardial Lesions and Their Effect on Left Ventricular Function. *AJR.* 2008;191:862–869
21. Smedma J-P, van Geuns R-J, Ainslie G, et al. Right ventricular involvement in cardiac sarcoidosis demonstrated with cardiac magnetic resonance. *ESC Heart Fail.* 2017;4:535–544.
22. Zacek P, Omran N, Chek JL, et al. Cardiac sarcoidosis. *J Card Surg.* 2013;28:525–528.
23. Terasaki F, Azuma A, Anzai T, et al. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis – Digest Version. *Circ J.* 2019;83:2329–2388.
24. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm.* 2014;11:1305–1323.
25. Adamson P, Melton I, O’Donnell J, et al. Cardiac sarcoidosis: the Christchurch experience. *Intern Med J.* 2014;44:70–76.
26. Date T, Shinozaki T, Yamakawa M, et al. Elevated Plasma Brain Natriuretic Peptide Level in Cardiac Sarcoidosis Patients With Preserved Ejection Fraction. *Cardiology.* 2007;107:277–280
27. Burstow DJ, Tajik AJ, Bailey KR, et al. Two-dimensional echocardiographic findings in systemic sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 1989;63:478–482.
28. Nureki S, Miyazaki E, Nishio S, et al. Interventricular septal thickening as an early manifestation of cardiac sarcoidosis. *Int Heart J.* 2014;55:181–183.
29. Kurmann R, Mankad S V, Mankad R. Echocardiography in Sarcoidosis. *Curr Cardiol Rep.* 2018;10:118.
30. Swigris JJ, Amy L, Olson AL, et al. Increased Risk of Pulmonary Embolism Among US Decedents With Sarcoidosis From 1988 to 2007. *Chest.* 2011;140:1261–1266.
31. Schouver E-D, Moceris P, Doyen D, et al. Early Detection of Cardiac Involvement in Sarcoidosis With 2-dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *Int J Cardiol.* 2017;227:711–716.

32. Kusunose K, Mika Fujiwara M, Hirotsugu Yamada H, et al. Deterioration of biventricular strain is an early marker of cardiac involvement in confirmed sarcoidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imag.* 2019;10:1–9.
33. Viles-Gonzalez JF, Pastori L, Fischer A, et al. Supraventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis prevalence, predictors, and clinical implications. *Chest.* 2013;143:1085–1090.
34. Nery P B, Mc Ardle B A, Redpath C J, et al. Prevalence of Cardiac Sarcoidosis in Patients Presenting With Monomorphic Ventricular Tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37:364–374.
35. Manikat R, Gilson J, Krishnamurthy M, et al. Palpitations as a presenting feature of multisystem sarcoidosis. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2017;7:190–193.
36. Karnik AA, Hematpour K, Bhatt AG, et al. Dual AV Nodal Nonreentrant Tachycardia Resulting in Inappropriate ICD Therapy in a Patient with Cardiac Sarcoidosis. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2014;14:44–48.
37. Crouser ED, Ruden E, Julian MW, Raman SV. Resolution of abnormal cardiac MRI T2 signal following immune suppression for cardiac sarcoidosis. *J Investig Med.* 2016;64:1148–1150.
38. Niida T1, Isoda K, Sasaki M, et al. Late gadolinium enhanced high resolution magnetic resonance imaging reveals pathophysiological condition of cardiac sarcoidosis. *Int Heart J.* 2009;50:263–266.
39. Coleman GC, Shaw PW, Balfour Jr PC, et al. Prognostic value of myocardial scarring on CMR in patients with cardiac sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10:411–420.
40. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation.* 2009;120:1969–1977.
41. Ntusi NA, Piechnik SK, Francis JM, et al. Diffuse myocardial fibrosis and inflammation in rheumatoid arthritis: insights from CMR T1 mapping. *JACC Cardiovasc Imag.* 2015;8:526–536.
42. Ntusi NA, Piechnik SK, Francis JM, et al. Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis—a clinical study using myocardial T1-mapping and extracellular volume quantification. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:21.
43. Puntmann VO, D’Cruz D, Smith Z, et al. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ Cardiovasc Imag.* 2013;6:295–301.
44. Greulich S, Kitterer D, Latus J, et al. Comprehensive cardiovascular magnetic resonance assessment in patients with sarcoidosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imag.* 2016;9:e005022.
45. Ferreira VM, Piechnik SK, Robson MD, et al. Myocardial tissue characterization by magnetic resonance imaging: novel applications of T1 and T2 mapping. *J Thorac Imaging.* 2014;29:147–154.
46. Schindler TH. Emergence of Integrated Cardiac Magnetic Resonance/Positron Emission Tomography Imaging as the Preferred Imaging Modality in Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imag.* 2018;11:108–110.
47. Sohn D-W, Park J-B, Lee S-P, et al. Viewpoints in the Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis: Proposed Modification of Current Guidelines. *Clin Cardiol.* 2018;41:1386–1394.
48. Hulten E, Aslam S, Osborne M, et al. Cardiac sarcoidosis – state of the art review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6:50–63.
49. Sekhri V, Sanal S, Delorenzo L J, et al. Cardiac sarcoidosis: a comprehensive review. *Arch Med Sci.* 2011;7:546–554.
50. Guideline for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis: Study Report on Diffuse Pulmonary Diseases. *Tokyo Japan: Ministry of Health, Labour and Welfare.* 1993:23–24.
51. Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, et al. Prevention of Left Ventricular Remodeling by Long-Term Corticosteroid Therapy in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 2005;95:143–146.
52. Kouranos V, Vells A U, Sharman R. Treatment of Cardiac Sarcoidosis. *Cur Opin Pulm Med.* 2019;25:519–525.
53. Kusano K F, Kazuhiro Satomi K. Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis. *Heart.* 2016;102:184–190
54. Burke W M, Keogh A, Maloney P J, et al. Transmission of Sarcoidosis via Cardiac Transplantation. *Lancet.* 1990;1579:22–29.
55. Yodogawa K, Seino Y, Shiomura R, et al. Recovery of atrioventricular block following steroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiol.* 2013;62:320–325.
56. Nagai S, Yokomatsu T, Tanizawa K, et al. Treatment with Methotrexate and Low-dose Corticosteroids in Sarcoidosis Patients with Cardiac Lesions. *Intern Med.* 2014;53:427–433.
57. Lynch JP, Hwang J, Bradfield J, et al. Cardiac involvement in sarcoidosis: evolving concepts in diagnosis and treatment. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35:372–390.
58. Ishibashi K, Takeda M, Yamahara Y, et al. Clinical utility of a magnetic resonance-conditional pacemaker in a patient with cardiac sarcoidosis. *Intern Med.* 2013;52:1341–1345.
59. Kim J S, Judson M A, Donnino R, et al. Cardiac Sarcoidosis. *Am Heart J.* 2009;157:9–21.
60. Valentine HA, Tazelaar HD, Macoviak J. Cardiac sarcoidosis: response to steroids and transplantation. *J Heart Transplant.* 1987;6:244–250.

# Główne problemy kardiologiczne u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc

Anna Kowalczyk, Krzysztof Kuziemski, Marcin Gruchała

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) często współistnieją z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i stanowią główną przyczynę zgonów w tej grupie chorych
- Do najczęstszych schorzeń współistniejących z POChP należą: nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, niewydolność serca i zaburzenia rytmu serca
- Ze względu na znaczne podobieństwo objawów klinicznych występujących w POChP i CVD, u wszystkich chorych z licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego obciążonych POChP, należy rozważyć diagnostykę w kierunku CVD

## Wprowadzenie

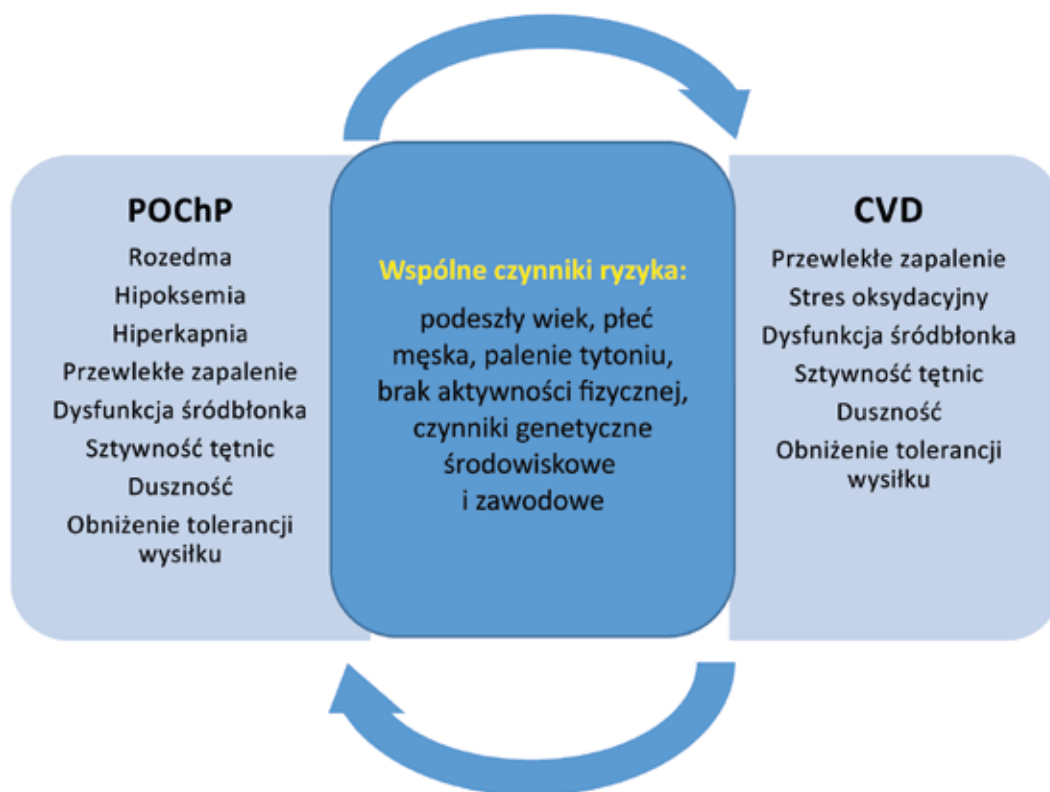
Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) należy do najczęstszych schorzeń przewlekłych spotykanych w codziennej praktyce klinicznej. W Polsce około 10% populacji choruje na POChP<sup>1,2</sup>. Od wielu lat POChP jest jedną z trzech głównych przyczyn zgonów na świecie, ustępując miejsca jedynie schorzeniom układu krążenia oraz nowotworom<sup>3</sup>. Przewlekła obturacyjna choroba płuc dotyczy przede wszystkim palaczy tytoniu, częściej mężczyzn, po 40. roku życia<sup>1,2</sup>. Pomimo iż nikotynizm jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju POChP, warto pamiętać również o innych, do których należą: zanieczyszczenie środowiska, czynniki zawodowe, genetyczne, nieprawidłowy rozwój płuc czy przyspieszony proces starzenia się populacji<sup>2</sup>.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc często współistnieje z innymi schorzeniami<sup>1-3</sup>. Wykazano, że u jednego na pięciu chorych występuje przynajmniej jedno schorzenie współistniejące, a u ponad 53% chorych cztery lub więcej<sup>4,5</sup>. Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) należą do najważniejszych i najczęściej współistniejących z POChP i mogą wywierać istotny wpływ na jej przebieg i rokowanie<sup>1-3,6,7</sup>. Chen W. i wsp. przeprowadzili metaanalizę, której celem było oszacowanie związku pomiędzy CVD, głównymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i POChP. Autorzy zaobserwowali, że wśród chorych na POChP wiele CVD występuje

2–5-krotnie częściej niż bez współistniejącego POChP<sup>8</sup>. Należą do nich przede wszystkim: choroba wieńcowa (CAD, *coronary artery disease*), arytmia, a zwłaszcza migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), niewydolność serca (HF, *heart failure*), nadciśnienie tętnicze (HTN, *hypertension*), choroby tętnic obwodowych (PAD, *peripheral arterial disease*)<sup>8,9</sup>. Należy zaznaczyć, że to CVD, a nie, jak się powszechnie uważa, niewydolność oddechowa, są główną przyczyną zgonów chorych na POChP<sup>1–3</sup>. Choroby układu sercowo-naczyniowego współistniejące z POChP przyczyniają się do obniżenia jakości życia, zwiększenia częstości hospitalizacji oraz ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych<sup>7</sup>. W badaniu ECLIPSE z udziałem stabilnych chorych na POChP wykazano, że współistnienie CVD istotnie zwiększa śmiertelność w ciągu trzech lat, niezależnie od płci, wieku i nikotynizmu w wywiadzie<sup>10</sup>. Obecność CVD i innych schorzeń współistniejących uwzględniono w skali CODEX służącej ocenie ryzyka rehospitalizacji i rocznej śmiertelności chorych z zaostrzeniem POChP<sup>11</sup>. Warto również podkreślić, że POChP jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w różnych CVD<sup>3</sup>. U chorych poddawanych rewaskularyzacji współistnienie POChP jest uznanym czynnikiem ryzyka zgonu, dlatego zostało uwzględnione zarówno w skali SYNTAX II, jak i EUROSCORE II<sup>12</sup>.

### Czynniki ryzyka współistnienia chorób układu krążenia i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Przyczyny częstej koincydencji CVD i POChP nie zostały dotychczas do końca poznane. Aktualnie największe znaczenie przypisuje się hipotezie przewlekłego, uogólnionego stanu zapalnego oraz dysfunkcji śródbłonna, które występują zarówno u chorych na POChP, jak i w wielu CVD<sup>7,13</sup>. Warto podkreślić, że zarówno w POChP, jak i CVD stwierdza się zbliżone procesy patofizjologiczne i wspólne czynniki ryzyka, dlatego coraz więcej autorów używa szerszego określenia, tzw. kontinuum sercowo-płucnego w kontekście współistnienia obu tych schorzeń (rycina 1)<sup>14,15</sup>.



**Rycina 1.** Znaczenie interakcji CVD i POChP oraz modyfikującego wpływu czynników ryzyka obu schorzeń (schemat własny na podstawie<sup>15,16</sup>).

CVD (*cardiovascular diseases*) – choroby układu sercowo-naczyniowego, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

Ryzyko koincydencji CVD i POChP istotnie wzrasta u chorych z częstymi zaostrzeniami tych chorób u mało aktywnych fizycznie oraz czynnych palaczy tytoniu<sup>1,2</sup>. Wspólne czynniki ryzyka rozwoju CVD i POChP obejmują nie tylko palenie tytoniu i podeszły wiek, ale również nieprawidłowy rozwój płuc w dzieciństwie oraz częstsze występowanie klasycznych czynników ryzyka CVD, takich jak: zespół metaboliczny, cukrzyca, HTN, dyslipidemia<sup>2,3</sup>. U chorych na CVD, jak i POChP często występuje podwyższone stężenie fibrynogenu, CRP wysokiej czułości, IL-6, IL-8 oraz innych biomarkerów, m.in.: białka czynnika powierzchniowego typu D (SPD, *surfactant protein D*), ClubCell-16 (CC-16) czy desmosyny<sup>3,16</sup>. Ponadto stwierdzono istotną korelację pomiędzy stężeniem powyższych biomarkerów a sztywnością tętnic u chorych na POChP. Zaobserwowany w wielu badaniach wzrost sztywności tętnic najprawdopodobniej wynika z degradacji elastyny naczyń, do której dochodzi u chorych na POChP, zwłaszcza w wieku podeszłym i z towarzyszącą rozedmą<sup>7</sup>. Wykazano, że ocena sztywności tętnic może być pomocnym wskaźnikiem w ewaluacji ryzyka wystąpienia i ciężkości zaostrzeń POChP<sup>17</sup>. Sugeruje się także, że u chorych na POChP i CVD stężenie biomarkerów stresu oksydacyjnego oraz stanu zapalnego (m.in. CRP, IL-8, LTB<sub>4</sub>, isoprostanu 8) może być istotnie niższe niż u chorych jedynie na POChP. Pomimo że współistnienie przewlekłego stanu zapalnego w POChP i CVD nie podlega dyskusji, stopień jego nasilenia jest najprawdopodobniej uzależniony od stosowanej terapii. U tych chorych niższe stężenie markerów stanu zapalnego może być spowodowane korzystnym wpływem leczenia statynami stosowanymi w wielu CVD<sup>18</sup>. Niewątpliwie konieczne są dalsze badania, które pozwolą lepiej zrozumieć ten fenomen.

## **Czy potrzebne są dalsze badania nad wpływem chorób układu krążenia na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc? Wyniki badania ACCESS**

Jednym z niewielu badań, które podało w wątpliwość istotny, niekorzystny wpływ CVD na częstość zaostrzeń oraz śmiertelność w POChP, było opublikowane w 2018 roku wieloośrodkowe, duże, prospektywne badanie ACCESS (*Assesment of Comorbidities in COPD in European Symptomatic Subjects*). Do badania włączono 2887 chorych obciążonych CVD (70% mężczyzn, średni wiek 66 lat), których poddano obserwacji przez okres dwóch lat. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła liczba epizodów umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP/rok, a drugorzędowym była śmiertelność. Nie wykazano niezależnego związku pomiędzy obecnością CVD a zwiększonym ryzykiem zaostrzeń POChP lub śmiertelnością. Niemniej stwierdzono, że u chorych na CVD i POChP prawdopodobnie wzrasta ryzyko hospitalizacji<sup>19</sup>. W dyskusji nad zaskakującymi wynikami autorzy zwrócili uwagę na ograniczenia metodologiczne wcześniejszych badań, jak również możliwość obecności różnic fenotypowych chorych rekrutowanych do badania ACCESS w porównaniu z uczestnikami innych badań<sup>19</sup>. Niezależnie od rzeczywistej przyczyny wyniki badania ACCESS wymagają szczególnej uwagi, skłaniając do refleksji nad przeprowadzeniem dalszych, szeroko zakrojonych badań poświęconych CVD w populacji chorych na POChP.

## **Najczęstsze schorzenia układu krążenia u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc**

### ***Nadciśnienie tętnicze***

Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszym schorzeniem współistniejącym z POChP oraz jednym z najważniejszych czynników ryzyka CVD w tej grupie chorych. Wspólne czynniki ryzyka obu chorób sprzyjają ich częstej koincydencji szacowanej na ok. 2,5% populacji<sup>2</sup>. Częstość występowania HTN u chorych na POChP istotnie wzrasta z wiekiem i jest szacowana nawet na 50%<sup>20</sup>. Ponadto leki

stosowane u chorych na POChP (zwłaszcza  $\beta_2$ -mimetyki i cholinolityki) mogą nie tylko zwiększać aktywność układu współczulnego i sprzyjać rozwojowi HTN, ale również pogarszać jego kontrolę<sup>2</sup>. Wszyscy chorzy na POChP powinni być poddawani regularnej kontroli ciśnienia tętniczego, ponieważ nieleczone HTN może prowadzić do rozwoju HF z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*), która pogarsza przebieg, rokowanie i jakość życia chorych na POChP<sup>2,21</sup>. Standardowa, zalecana przez ekspertów ESC i ESH terapia, najlepiej od początku złożona z leków wybranych spośród pięciu podstawowych grup, jest wskazana również u chorych ze współistniejącą POChP. Warto jednak przypomnieć, że stosunkowo najmniej korzystnymi lekami u tych chorych są  $\beta$ -blokery i diuretyki. Leki  $\beta$ -adrenolityczne, zwłaszcza nieselektywne, mogą nasilać skurcz oskrzeli u chorych na ciężką postać POChP, dlatego powinny być zastąpione innymi lekami, szczególnie u chorych bez współistniejącej HF. Warto również pamiętać, że diuretyki mogą zwiększać ryzyko hipokalemii, nasilać retencję CO<sub>2</sub> oraz utrudniać wytwarzanie wydzieliny oskrzelowej. Ponadto zarówno  $\beta$ -blokery, jak i diuretyki pogarszają kontrolę metaboliczną i wpływają niekorzystnie na leczenie zaburzeń lipidowych i cukrzycy. Szczególnie korzystne i bezpieczne u tych chorych jest natomiast zastosowanie: antagonistów kanału wapniowego, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) lub antagonistów receptora dla angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blockers*), zwłaszcza w leczeniu skojarzonym<sup>22</sup>.

### **Choroba wieńcowa**

Choroba wieńcowa (CAD, *coronary artery disease*) często współistnieje z POChP (20–60%), co jest skutkiem obecności wspólnych czynników ryzyka, takich jak: podeszły wiek, płeć męska czy palenie tytoniu. Przyspieszony rozwój miażdżycy u tych chorych jest jednak przede wszystkim konsekwencją uogólnionego stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego, które prowadzą do dysfunkcji śródbłonna<sup>15</sup>. Pomimo iż w ostatnich latach wiele badań poświęcono częstości występowania CAD u chorych na POChP, szacunkowy zakres współwystępowania obu tych schorzeń jest wciąż szeroki: od 5% do 60%<sup>13</sup>. U ponad 1/3 chorych na POChP występuje zespół metaboliczny, który silnie predysponuje do rozwoju cukrzycy, choroby wieńcowej i innych CVD<sup>2,12</sup>. Należy również podkreślić, że u chorych obciążonych CAD i niedawnym zaostrzeniem POChP ryzyko niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych istotnie wzrasta w ciągu pierwszych 30 dni od wystąpienia pierwszych objawów. Ponadto niektórzy autorzy sugerują, że CAD może istotnie wydłużać hospitalizację w przebiegu zaostrzenia POChP<sup>23</sup>. Dlatego należy pamiętać o możliwości współistnienia CAD u chorych na POChP, zwłaszcza z innymi niż typowy ból wieńcowy objawami, szczególnie z dusznością. Chorzy z zaostrzeniem POChP powinni zostać poddani bardzo wnikliwej ocenie kardiologicznej, ponieważ nawet 70% zmian w EKG świadczących o przebytych zawale mięśnia sercowego pozostaje nierozpoznana w tej grupie chorych (rycina 2)<sup>24</sup>.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenie CAD u chorych ze współistniejącą POChP nie wymaga szczególnej modyfikacji leczenia kardiologicznego i pulmonologicznego<sup>2</sup>. Wykazano jednak, że nawet u chorych na CAD leczonych optymalnie współistnienie POChP istotnie zwiększa ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i całkowitego ryzyka zgonu<sup>25</sup>. Zarówno statyny, jak i leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron, szeroko stosowane w CAD zwłaszcza u chorych po zawale mięśnia sercowego, są uważane za bezpieczne w POChP. Ponadto wykazano, że zarówno leczenie ACEI, jak i ARB wywiera wpływ protekcyjny na płuca, chroniąc przed progresją rozedmy<sup>26</sup>. Nie wykazano również, aby u chorych obciążonych POChP leczonych ACEI istotnie częściej występował kaszel, choć niektórzy autorzy sugerują, że wybór ARB jest bezpieczniejszy u tych chorych<sup>15,26</sup>. U chorych z ciężką postacią POChP można rozważyć zastosowanie innych niż  $\beta$ -blokery leków przeciwdławicowych, jak np. iwabradyny, antagonistów kanału wapniowego, nitratów, trimetazydyny. Należy jednak pamiętać, że niektóre leki przeciwpłytkowe z grupy

inhibitorów  $P_2Y_{12}$  (tikagrelor, kangrelor) stosowane w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych mogą prowokować duszność. Jest to spowodowane najprawdopodobniej stymulacją nerwu błędnego w płucach przez adenozyne, której wychwyty hamują. Duszność związana z tikagrelorem pojawia się nagle, w spoczynku, ale nie ma charakteru *orthopnoe* czy napadowej duszności nocnej oraz nie pogarsza istotnie wydolności fizycznej<sup>27</sup>. Ponadto w badaniu przedmiotowym nie stwierdza się zmian osłuchowych nad polami płucnymi. Niemniej u chorych na POChP leczonych tikagrelorem, u których występują nawracające epizody duszności, może zachodzić konieczność zastosowania innego leku przeciwplatekowego, np. kłopidogrelu. Chorzy z POChP i ostrym zespołem wieńcowym, jak również CAD oporną na leczenie farmakologiczne, są poddawani leczeniu inwazyjnemu z zastosowaniem przezskórnych interwencji wieńcowych. Warto jednak pamiętać, że zgodnie z wynikami jednej z ostatnio opublikowanych metaanaliz 10 badań z udziałem 65 451 chorych, POChP jest uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z rewaskularyzacją<sup>28</sup>.

Leczenie wziewne długodziałające stosowane w POChP jest uważane za dość bezpieczne u chorych z CAD, choć należy pamiętać, że istnieje możliwość wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza w terapii skojarzonej z innymi lekami<sup>15</sup>. Należy unikać stosowania wysokich dawek krótko działających  $\beta_2$ -mimetyków u chorych z ostrym zespołem wieńcowym, przede wszystkim ze względu na ich proarytmiczny charakter<sup>29</sup>.

### **Niewydolność serca**

Częstość występowania HF u chorych na POChP nie została dotychczas dokładnie poznana. Uważa się, że występuje u około 11–52% chorych na POChP<sup>2,13</sup>. Od wielu lat HF pozostaje jedną z najczęściej niezdiagnozowanych chorób towarzyszących POChP, zaraz po depresji i zaburzeniach lękowych<sup>7</sup>. Trudności diagnostyczne wynikają przede wszystkim ze wspólnych objawów podmiotowych, takich jak: duszność, obniżenie tolerancji wysiłku, męczliwość oraz kaszel<sup>2,21</sup>. Podobieństwo obrazu klinicznego sprawia, że HF jest rozpoznawana znacznie później u chorych na POChP niż u nieobciążonych tym schorzeniem<sup>30,31</sup>. Ponadto wyniki badań dodatkowych, w tym spirometrii, mogą być również niejednoznaczne, co istotnie utrudnia diagnostykę i leczenie. Niezwykle interesujących obserwacji dokonali autorzy wielośrodkowego, prospektywnego, trwającego pięć miesięcy badania SUSPIRUM. Badanie zostało zaprojektowane celem oceny: częstości występowania POChP u chorych ze stabilną przewlekłą HF (CHF, *chronic heart failure*) oraz CHF w stabilnej POChP; skuteczności diagnostyczno-terapeutycznej oraz profilu klinicznego pacjentów z POChP i CHF; jak również predyktorów POChP w CHF i CHF w POChP. Częstość występowania CHF u 378 badanych pacjentów z POChP wynosiła 11,9%, a częstość występowania POChP u 375 pacjentów z CHF wynosiła 31,5%. Diagnostyka współistnienia obu chorób została przeprowadzona odpowiednio u 21,6% i 23% pacjentów z POChP i CHF. U pacjentów z współistniejącą CHF i POChP częściej występowało nadciśnienie, brak aktywności fizycznej, stopień obturacji wg wytycznych GOLD 3 lub 4. W porównaniu z CHF tylko pacjenci z CHF oraz POChP byli znacznie starsi, częściej palili papierosy oraz byli w wyższej klasie NYHA. Natomiast hipercholesterolemia, wywiad rodzinny w kierunku choroby niedokrwiennej serca, retencja płynów i choroby współistniejące występowały częściej w POChP i CHF niż u obciążonych jedynie POChP. Przy analizie wielowymiarowej stopień obturacji wg wytycznych GOLD wynoszący trzy lub więcej w CHF silnie przewidywał współistnienie POChP (iloraz szans 8,985,  $p < 0,0001$ ), podobnie jak w przypadku innych chorób układu oddechowego (5,184,  $p < 0,0001$ ). Historia CAD (4,868,  $p < 0,0001$ ), AF (3,302,  $p < 0,0001$ ) i siedzący tryb życia (2,814,  $p < 0,004$ ) przewidywały współistnienie CHF w POChP. Podsumowując, HF i POChP często współistnieją, a diagnostyka obu tych schorzeń jest prowadzona jedynie u 1/5 chorych<sup>32</sup>. W praktyce klinicznej należy rozważyć diagnostykę w kierunku HF u wszystkich chorych z typowymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi,



ze zmianami w EKG i/lub istotnie podwyższoną wartością BNP (>500 pg/ml), jednocześnie mając na uwadze możliwość współistnienia innych przyczyn. Przewlekła obturacyjna choroba płuc może być jedną z niezależnych przyczyn zwiększenia stężenia BNP, ale wówczas jego wartości są istotnie niższe niż u chorych na CHF i oscylują w granicach 100–500 pg/ml. Dalsze kroki diagnostyczne obejmują badanie echokardiograficzne uzupełnione o inne dodatkowe badania laboratoryjne i obrazowe uzależnione od indywidualnych wskazań (rycina 2).

Od wielu lat trwają badania i dyskusje na temat wpływu HF na przebieg i rokowanie w POChP. Autorzy większości badań sugerują, że HF istotnie zwiększa śmiertelność w tej grupie chorych<sup>2,3</sup>. Ponadto HF jest jedną z głównych przyczyn hospitalizacji chorych na POChP, podobnie jak zawał mięśnia sercowego i udar mózgu<sup>7</sup>. W 2020 roku na łamach „Respiratory Research” opublikowano wyniki przeglądu systematycznego, w którym poddano ocenie wpływ współistnienia HF na chorobowość i śmiertelność w grupie chorych na POChP<sup>30</sup>. Wykazano, że współistnienie HF u chorych na POChP istotnie zwiększa ryzyko hospitalizacji, rehospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP, jak również śmiertelności całkowitej. Autorzy podkreślili jednak, że znaczenie wpływu HF jest uzależnione od fenotypu POChP, rodzaju i stopnia zaawansowania HF.

Niezwykle istotnym problemem zarówno chorych na POChP, jak i CHF są nawracające zaostrzenia, które istotnie pogarszają rokowanie i jakość życia<sup>2,21</sup>. Warto podkreślić, że zaostrzeniu POChP mogą towarzyszyć zaostrzenia CHF, a objawy towarzyszące tym stanom mogą się na siebie nakładać<sup>2</sup>. U wszystkich chorych z zaostrzeniem POChP należy rozważyć możliwość współistnienia CHF oraz przeprowadzenie diagnostyki kardiologicznej w tym kierunku.

Ustalenie szybkiego rozpoznania współistniejącej CHF jest kluczowe dla wdrożenia właściwego leczenia, które wpływa nie tylko na zmniejszenie objawów klinicznych często uznawanych za spowodowane wyłącznie POChP, ale przede wszystkim poprawia rokowanie. Należy zwrócić szczególną uwagę na problem optymalizacji leczenia u chorych na HF i POChP. Pomimo jednoznacznych zaleceń dotyczących postępowania z chorymi na HF, autorzy większości badań poświęconych temu zagadnieniu sugerują, że chorzy na HF i POChP są wciąż w wielu przypadkach leczeni suboptymalnie. Dotyczy to przede wszystkim stosowania  $\beta$ -blokerów, które są podawane zbyt rzadko i w zbyt niskich dawkach chorym na POChP i HF<sup>2,21,30</sup>. Główną przyczyną tego zjawiska są obawy lekarzy i ich pacjentów przed nasileniem skurczu oskrzeli, do którego może dojść podczas leczenia głównie nieselektywnymi  $\beta$ -blokerami. Tymczasem wyniki zdecydowanej większości badań są uspokajające i nie dają przesłanek do rutynowej redukcji dawek  $\beta$ -blokerów w tej grupie chorych<sup>2,21</sup>. W leczeniu CHF najczęściej stosuje się jeden z czterech  $\beta$ -blokerów: metoprolol, bisoprolol, karwedilol, nebiwolol. U chorych na POChP warto jednak wybierać jeden z najbardziej selektywnych  $\beta$ -blokerów (bisoprolol, nebiwolol). Należy podkreślić, że zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC i GOLD leczenie CHF u chorych obciążonych POChP nie powinno się różnić od ogólnego, zalecanego postępowania w tej chorobie<sup>2,21</sup>.

### **Zaburzenia rytmu serca**

Arytmie występują u 10–15% chorych na POChP, a do najczęściej spotykanych należy AF. Wśród czynników etiologicznych wystąpienia AF największą rolę odgrywają: uogólniony stan zapalny, hipoksja oraz hiperkapnia. Migotanie przedsionków występuje szczególnie często u chorych z istotnym nadciśnieniem płucnym, niewydolnością prawokomorową i ciężkim POChP. Ponadto jest najczęstszą arytmia u chorych z zaostrzeniem POChP i może istotnie pogarszać przebieg choroby. Z kolei POChP stanowi istotny, niezależny czynnik ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej wśród chorych z AF, jak również niepowodzeń kardiowersji elektrycznej oraz ablacji AF<sup>15</sup>. Wobec powyższych u wszystkich chorych na POChP z podejrzeniem arytmii należy rozważyć dalszą diagnostykę kardiologiczną (ryc. 2). Warto zwrócić uwagę, że krótko działające  $\beta_2$ -mimetyki (SABA, *short-acting  $\beta_2$  mimetics*), teofilina oraz roflumilast mogą

nasilać AF, pogarszać kontrolę częstości rytmu serca i utrudniać powrót rytmu zatokowego<sup>7,15</sup>. Jednak potencjał proarytmiczny posiadają również: glikokortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo, krótko działające cholinolityki (SAMA, *short-acting muscarinic antagonists*) oraz niektóre antybiotyki pomocne w leczeniu infekcji towarzyszących zaostrzeniom POChP (azytromycyna)<sup>7,15</sup>. Większość leków stosowanych w arytmiach może być stosowana u chorych na POChP. Należy pamiętać, że duże dawki  $\beta$ -blokerów mogą nasilić skurcz oskrzeli, zwłaszcza u chorych z zaostrzeniem POChP. Ponadto jeden z najczęściej stosowanych leków przeciwarrytmicznych w kardiologii – amiodaron – może wywoływać włóknienie płuc i nie powinien być pochopnie stosowany u pacjentów ze schorzeniami układu oddechowego. Warto również pamiętać, że adenozyzna stosowana w leczeniu częstoskurczu nadkomorowego może powodować skurcz oskrzeli i jest przeciwskazana u chorych na astmę oskrzelową, zespołem nakładania astma/POChP oraz ciężkim POChP. Najbezpieczniejsze leki przeciwarrytmiczne to blokery kanału wapniowego, które mogą być stosowane w przewlekłej kontroli częstości rytmu serca u tych chorych. W badaniu ARISTOTLE nie wykazano, aby obecność POChP istotnie dodatkowo zwiększała ryzyko udaru mózgu i zatorowości systemowej u tych chorych<sup>32,33</sup>. Niektórzy autorzy zaobserwowali jednak, że zaostrzenia POChP istotnie zwiększają ryzyko wystąpienia nie tylko MI, ale również udaru mózgu. Warto zwrócić uwagę, że częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych jest wyższa u chorych w wieku podeszłym i zaawansowaną POChP, stąd możliwe różnice w wynikach poszczególnych badań. Niemniej konieczne są dalsze badania dotyczące tego zagadnienia<sup>34</sup>. Tymczasem u wszystkich chorych z AF oraz istotnym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym należy stosować standardowe leczenie przeciwkrzepliwie, preferując, z wyjątkiem szczególnych sytuacji, nowe doustne antykoagulanty (NOAC, *new oral anticoagulants*).

### **Choroby naczyń obwodowych**

Choroba tętnic obwodowych o etiologii miażdżycowej u chorych na POChP najczęściej dotyczy kończyn dolnych. Współistnienie obu schorzeń jest często spotykane w codziennej praktyce klinicznej (9–10%), głównie z powodu wspólnego, najsilniejszego czynnika ich rozwoju, tj. palenia tytoniu<sup>7</sup>. U wielu chorych na POChP (zwłaszcza na ciężką postać tej choroby) PAD przebiega długo skąpoobjawowo, ponieważ chorzy rzadko podejmują aktywność fizyczną przekraczającą próg chromania przestankowego z powodu dolegliwości ze strony układu oddechowego<sup>2,13</sup>. Dlatego w postępowaniu diagnostycznym warto pamiętać o niezwykle przydatnym i prostym narzędziu, jakim stanowi wskaźnik kostkowo-ramienny (ABI, *ankle-brachial index*). Wartość ABI <0,9 nie tylko przemawia za rozpoznaniem w kierunku PAD, ale stanowi ważny predyktor zwiększonego ryzyka zgonu całkowitego z przyczyn sercowo-naczyniowych (rycina 2)<sup>35</sup>.

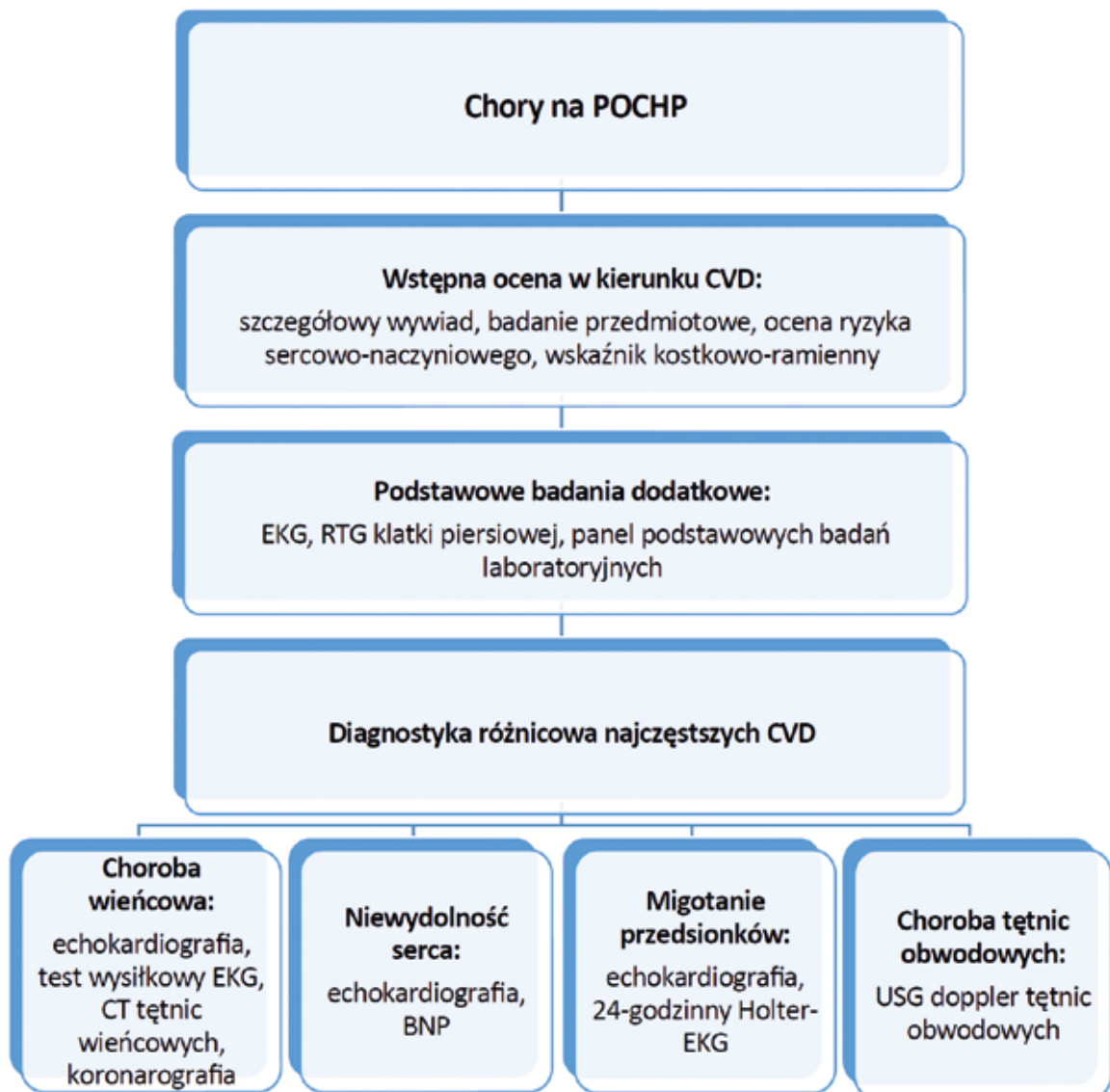
### **Związek chorób układu krążenia z ryzykiem zakażenia u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc**

Niektórzy autorzy sugerują, że CVD mogą być istotnym czynnikiem ryzyka pozaszpitalnego zapalenia płuc (CAP, *community acquired pneumonia*) u chorych na POChP. Lin S.H. i wsp. przeprowadzili metaanalizę badań z udziałem 2440 chorych na POChP mających na celu ocenę czynników ryzyka CAP. W badanej grupie CAP stwierdzono u 19,5% chorych, a wśród najistotniejszych czynników predysponujących znalazły się: podeszły wiek, niższe wartości FEV<sub>1</sub>, częste epizody ciężkich zaostrzeń POChP, stosowanie wziewnych kortykosteroidów oraz współistnienie CVD. Skumulowane ryzyko wystąpienia CAP było istotnie wyższe u chorych na POChP i CVD w porównaniu z chorymi na POChP bez istotnych obciążeń ze strony układu krążenia<sup>36</sup>. Jednocześnie warto podkreślić, że infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych są jedną z przyczyn występowania

zaostreń POChP<sup>2</sup>. Wobec powyższych chorym w podeszłym wieku, obciążonych CVD i POChP należy szczególnie przypominać o korzyściach płynących z profilaktycznych szczepień ochronnych, zwłaszcza przeciwko pneumokokom oraz COVID-19<sup>2</sup>.

## Podsumowanie

Choroby układu krążenia są częstymi schorzeniami współistniejącymi z POChP oraz główną przyczyną zgonów w tej grupie chorych. Ze względu na podobieństwo objawów klinicznych występujących w CVD i POChP diagnostyka jest trudna i nierzadko opóźniona. Ponadto w wielu przypadkach wdrażane leczenie CVD jest suboptymalne z obawy przed wystąpieniem działań niepożądanych ze strony układu oddechowego. Konieczne są dalsze badania kliniczne nad postępowaniem z chorymi na CVD i POChP, które pomogą w opracowaniu wspólnych standardów postępowania dla kardiologów i pneumonologów przydatnych w codziennej praktyce klinicznej, mających na celu optymalizację leczenia i poprawę rokowania w tej grupie chorych.



**Rycina 2.** Uproszczony schemat postępowania diagnostycznego w kierunku najczęstszych chorób układu krążenia u chorych na POChP (schemat własny na podstawie<sup>7,15</sup>).

BNP (*B-type natriuretic peptide*) – peptyd natriuretyczny typu B, CT (*computed tomography*) – tomografia komputerowa, CVD (*cardiovascular diseases*) – choroby układu sercowo-naczyniowego, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

## PIŚMIENNICTWO

1. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol i Alergol Pol.* 2014;82:227–263.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of POCHP, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021. Available from: <http://www.goldPOChP.org>.
3. André S, Conde B, Fragoso E, et al. POCHP and Cardiovascular Disease. *Pulmonology.* 2019;25:168–176.
4. Brown JP, Martinez CH. Chronic obstructive pulmonary disease comorbidities. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22:113–118.
5. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:728–735.
6. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in POCHP. *Eur Respir J.* 2008;32:962–969.
7. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between POCHP and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12:1–16.
8. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3:631–639.
9. Mullerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in POCHP: systematic literature review. *Chest.* 2013;144:1163–1178.
10. Miller J, Edwards LD, Agustí A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med.* 2013;107:1376–1384.
11. Deng D, Zhou A, Ping C, Shuang Q. CODEXS: a new multidimensional index to better predict frequent POCHP exacerbators with inclusion of depression score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;2020:249–259.
12. Grupa Robocza ds. rewaskularyzacji mięśnia sercowego Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS). Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego (2018). *Kardiolog Pol.* 2018;12:1585–1664.
13. Almagro P, Boixeda R, Diez-Manglano J, et al. Insights into Chronic Obstructive Pulmonary Disease as Critical Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;5:755–764.
14. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M, et al. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as ‘common soil’ of heart and lung disease. *Int J Cardiol.* 2010;145:172–176.
15. Trinkmann F, Saur J, Borggrefe M, Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (POCHP)—Current Considerations for Clinical Practice. *J Clin Med.* 2019;8:69.
16. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and POCHP: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev.* 2018;27:180057.
17. Fisk M, McEnery CM, Gale N, et al. Surrogate markers of cardiovascular risk and chronic obstructive pulmonary disease. *Hypertension.* 2018;71:499–506.
18. Kaźmierczak M, Ciebada M, Pękala-Wojciechowska A, et al. Evaluation of Markers of Inflammation and Oxidative Stress in POCHP Patients with or without Cardiovascular Comorbidities. *Heart Lung Circ.* 2015;24:817–823.
19. Jones PW, Mullerova H, Agusti A, et al. Cardiovascular disease does not predict exacerbation rate or mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:400–402.
20. Wheaton AG, Ford ES, Cunningham TJ, Croft JB. Chronic obstructive pulmonary disease, hospital visits, and comorbidities: National Survey of Residential Care Facilities, 2010. *J Aging Health.* 2015;27:480–499.
21. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J.* 2021 Oct 14]. *Eur Heart J.* 2021;42:3599–3726.
22. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne ESC/ESH dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym (2018). *Kardiolog Pol.* 2019;2:71–159.
23. Patel ARC, Donaldson GC, Mackay AJ, et al. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with POCHP. *Chest.* 2012;141:851–857.
24. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in POCHP—Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for POCHP exacerbation. *Respir Med.* 2008;102:1243–1247.
25. Almagro P, Lapuente A, Pareja J, et al. Underdiagnosis and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease after percutaneous coronary intervention: a prospective study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1353–1361.
26. Lai CC, Wang YH, Wang CY, et al. Comparative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the risk of pneumonia and severe exacerbations in patients with POCHP. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:867–874.
27. Storey RF, Bliden KP, Patil SB, et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:185–193.

28. Bundhun PK, Gupta C, Xu GM. Major adverse cardiac events and mortality in chronic obstructive pulmonary disease following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017; 17:1–13.
29. Lee CH, Choi S, Jang EJ, et al. Inhaled bronchodilators and acute myocardial infarction: Anesthetized case-control study. *Sci Rep.* 2017;7:17915.
30. Axson EL, Ragutheeswaran K, Sundaram V, et al. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid POCHP and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2020;21:54.
31. Hayhoe B, Kim D, Aylin PP, et al. Adherence to guidelines in management of symptoms suggestive of heart failure in primary care. *Heart.* 2019;105:678–685.
32. Griffo R, Spanevello A, Temporelli PL, et al. Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients: Evidence from SUSPIRIUM, a multicentre Italian survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:567–576.
33. Durham MT, Cyr DD, Lopes RD, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol.* 2016;202:589–594.
34. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke Following Exacerbation of COPD. *Chest.* 2010;137:1091–1097.
35. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej (ESVS) do spraw rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych w 2017 roku, przygotowane we współpracy z ESVS. *Kardiol Pol.* 2017;11: 1065–1160.
36. Lin SH, Perng DW, Chen CP, et al. Increased risk of community-acquired pneumonia in POCHP patients with comorbid cardiovascular disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:3051–3058.



# Powikłania kardiologiczne i pneumonologiczne infekcji COVID-19

Tomasz Smiatacz, Marcin Dręczewski

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Obraz kliniczny zakażenia SARS-CoV-2 jest niecharakterystyczny, dlatego wymaga potwierdzenia testem PCR lub antygenowym
- Powszechne i groźne epidemiologicznie są zakażenia bezobjawowe i przedobjawowe SARS-CoV-2
- COVID-19 może prowadzić do gwałtownie rozwijającej się niewydolności oddechowej, będącej następstwem miejscowej i ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej z częstymi zaburzeniami w układzie krzepnięcia
- U dzieci przebieg zakażenia SARS-CoV-2 jest zwykle łagodny, jednak może ono wyzwoić ciężki wielonarządowy zespół zapalny
- Łagodny COVID-19 leczy się objawowo, cięższe przypadki podlegają hospitalizacji, tlenoterapii, ewentualnie wentylacji mechanicznej i wymagają podania leków przeciwzapalnych (sterydy, tocilizumab, osocze ozdrowieńców lub przeciwciała monoklonalne)
- Leczenie przeciwwirusowe (np. remdesivir) powinno być włączone nie później niż w 8–10 dobie od wystąpienia objawów
- Skuteczność leczenia COVID-19 jest ograniczona
- Podstawą profilaktyki COVID-19 są szczepienia, a dodatkowo osłona wrót zakażenia, zachowywanie dystansu, testowanie, izolacja, kwarantanna i dezynfekcja

## Wprowadzenie

Koronawirusy należą do wirusów RNA i jako takie często mutują, mają też zdolność do zakażenia szerokiego wachlarza gatunków zwierząt. Podstawowym rezerwuarem koronawirusów są nietoperze, co znacznie utrudnia monitorowanie i kontrolę ich ewolucji w świecie naturalnym. Do początku XXI wieku nauce znane były cztery koronawirusy patogenne dla ludzi, wywołujące niemal wyłącznie łagodne infekcje górnych dróg oddechowych. Przebycie zakażenia stymulowało

powstanie odporności, która jednak z czasem stopniowo zanikała, a to umożliwiało po latach reinfekcję, zwykle o jeszcze łagodniejszym przebiegu. Z tego powodu koronawirusy nie były wówczas obiektem intensywnych badań naukowych<sup>1-3</sup>.

W listopadzie i grudniu 2002 roku w prowincji Guangdong w Chinach zaobserwowano lokalną epidemię wirusowego zapalenia płuc o relatywnie dużej zaraźliwości ( $R_0 = 2-3$ ) i ciężkim przebiegu. Jak wykazano, jej czynnikiem etiologicznym był nowy gatunek koronawirusa, zaś jednostce chorobowej nadano nazwę SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*), wirus otrzymał nazwę SARS-CoV (*SARS-coronavirus*). Zakażenie przenosiło się drogą kropelkową, chorobę cechowała śmiertelność na poziomie 10%, przy czym rosnącej replikacji wirusa towarzyszyły znacznie nasilone objawy ogólnoustrojowe (w tym gorączka) i objawy chorobowe z dolnych dróg oddechowych. Epidemia szybko przerodziła się w pandemię, wywołując przede wszystkim dużą liczbę zachorowań w Pekinie (gdzie niezbędne było wręcz wprowadzenie kordonu sanitarnego), a także m.in. w Toronto. Wiosną 2003 roku pojedyncze przypadki osób podejrzanych o SARS odnotowano również w Polsce. Nasiloną objawowość choroby i wysoka śmiertelność umożliwiły skuteczne wygaszenie pandemii, liczba potwierdzonych przypadków zbliżyła się do 10 tys. Niestety prawie połowę ofiar śmiertelnych stanowili pracownicy medyczni – podstawową przyczyną tego faktu okazał się brak standardu ochrony dróg oddechowych personelu medycznego przed zakażeniami przenoszonymi drogą powietrzno-kropelkową<sup>2</sup>.

W 2012 roku od pacjenta hospitalizowanego z powodu wirusowego zapalenia płuc w szpitalu w Dżuddzie (Arabia Saudyjska) wyizolowano kolejnego nieznanego wcześniej koronawirusa (MERS-CoV), a wywoływaną przez niego chorobę nazwano MERS (*Middle-East Respiratory Syndrome*). Sumaryczna liczba potwierdzonych przypadków do maja 2020 roku przekroczyła 2,5 tys. Stosunkowo niska zaraźliwość ( $R_0 < 1$ ) i wysokie ryzyko zgonu (ok. 33%) związane z tym zakażeniem wciąż pozwala na skuteczną kontrolę epidemii, tak iż nigdy nie uzyskała ona statusu pandemii<sup>2</sup>.

## COVID-19 – cechy epidemiologiczne i biologiczne

Kolejną epidemię wywołaną nowym gatunkiem koronawirusa (SARS-CoV-2) odnotowano w mieście Wuhan w Chinach w grudniu 2019 roku. Wywołane tym zakażeniem wirusowe zapalenie płuc nazwano COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*). Cechami szczególnymi tego zakażenia są: kropelkowa droga zakażenia, okres wylegania wynoszący 2–14 dni, średnio wysoka zaraźliwość ( $R_0$  pomiędzy 2 a 5) i niezbyt wysokie ryzyko zgonu (od 0,3% do 14%, rosnące wraz z wiekiem) oraz podatność na rutynowe środki dezynfekcyjne. Wrotami zakażenia mogą być także spojówki. Powyższy zestaw cech spowodował szybkie szerzenie się zachorowań do rozmiarów pandemii, tylko w 2020 roku zakażeniu uległy dziesiątki milionów osób na całym świecie, zmarły niespełna dwa miliony ludzi, konieczne stało się wprowadzenie drastycznych restrykcji i ograniczeń w podróżowaniu i turystyce, pandemia głęboko odbiła się na światowej gospodarce i ekonomii, wywarła też znaczny wpływ na funkcjonowanie systemu ochrony zdrowia, w wielu regionach brak miejsc w szpitalach zmusił władze do budowy szpitali polowych. SARS-CoV-2 został umieszczony na liście zakażeń podlegających obowiązkowi izolacji i kwarantanny. Epidemiczny charakter schorzenia wymusza podejmowanie działań z zakresu medycyny katastrof, choć w Polsce jak dotąd nie podejmowano działań o charakterze kordonu sanitarnego. Szybkość szerzenia się tego nowego patogenu powoduje, że zmuszeni jesteśmy podejmować decyzje kliniczne i logistyczne bez podstawy w postaci zweryfikowanych danych naukowych i w oparciu o doświadczenia uzyskane w postępowaniu z innymi jednostkami chorobowymi. Ponadto zakażenie SARS-CoV-2, jak większość chorób zakaźnych, mocno stygmatyzuje osoby zakażone i ich otoczenie, w tym personel medyczny opiekujący się nimi<sup>4-8</sup>.

## Diagnostyka, odporność pochorobowa i ryzyko reinfekcji

Złotym standardem wykrywania zakażenia SARS-CoV-2 jest wykrycie RNA wirusa w wymazie z dróg oddechowych lub ślinie pacjenta. Jest to badanie o najwyższej czułości i swoistości, niestety jest też relatywnie kosztowne, a czas uzyskania wyniku może wynosić nawet kilka dni ze względu na logistykę wykonania. Rutynowo stosuje się PCR jakościowy, ocena ilościowa poziomu replikacji wirusa w wymazach z nosogardzieli jest trudna metodologicznie i nie stanowi rutynowego badania diagnostycznego.

Alternatywnie wykorzystywane są tzw. testy antygenowe, wykrywające obecność białek wirusa również w wymazie z nosogardzieli. Czułość i swoistość testów antygenowych jest wyraźnie niższa niż PCR, jednak ich cena jest o rząd wielkości niższa, a prostota wykonania pozwala na użycie ich przy łóżku chorego (tzw. testy *point-of-care*), poza laboratorium. Co więcej, ich próg czułości zbliżony jest do poziomu replikacji SARS-CoV-2, powyżej którego pacjent może stać się źródłem zakażenia dla osób z otoczenia. Należy podkreślić, że w początkowym okresie zakażenia replikacja SARS-CoV-2 narasta bardzo gwałtownie, tak iż po wystąpieniu gorączki oba rodzaje testów dają wyniki dodatnie. Natomiast w końcowej fazie zakażenia replikacja szybko obniża się, a następnie może przez dłuższy czas utrzymywać się na minimalnym poziomie – w tym okresie testy antygenowe dają wyniki ujemne, natomiast PCR może być dodatni nawet przez kilka tygodni (a nawet dawać naprzemiennie wyniki dodatnie i ujemne), co nie wiąże się z realnym ryzykiem transmisji zakażenia na otoczenie i pozwala na powrót do rutynowych aktywności zawodowych i osobistych – z zachowaniem dystansowania i osłony na drogi oddechowe.

Trzeba też podkreślić, że u osób z niedoborami odporności (po przeszczepie narządowym, w trakcie chemioterapii lub terapii biologicznych, zakażonych HIV) replikacja SARS-CoV-2 może utrzymywać się znacznie dłużej i na wyższym poziomie, a przez to mogą być oni dłużej źródłem zakażenia dla otoczenia.

Diagnostycznie wykorzystuje się również badania serologiczne, wykrywające przeciwciała przeciwko SARS-CoV-2 nabyte w wyniku przechorowania COVID-19 (a w przyszłości zapewne także po szczepieniach). Metoda ta jest wykorzystywana głównie w badaniach seroepidemiologicznych, do oceny stopnia penetracji SARS-CoV-2 w badanych populacjach w wyniku uprzednich fal epidemii. Niestety, nie wszyscy ozdrowieńcy wytwarzają przeciwciała anty-SARS-CoV-2, a nie wszystkie przeciwciała są przeciwciałami neutralizującymi wirusa, dlatego obecność przeciwciał nie jest tu tożsama z nabyciem odporności, a dodatni wynik nie może być traktowany jako tzw. paszport immunologiczny – i odwrotnie: brak przeciwciał niekoniecznie oznacza całkowity brak odporności pochorobowej, gdyż może być ona oparta o reakcje typu komórkowego, a nie humoralnego. Dodatkowo niektóre publikacje sugerują ryzyko szybkiego zaniku przeciwciał po przebytej infekcji SARS-CoV-2, problem ten wymaga jednak dogłębnego zbadania<sup>9-13</sup>.

Przykład poprzednich zakażeń koronawirusowych wskazuje, że ryzyko reinfekcji może rosnąć wraz z upływem lat od pierwotnego zakażenia<sup>14-15</sup>.

## Objawy kliniczne

Epidemiologicznie i klinicznie podstawowym problemem związanym z COVID-19 jest szerokie spektrum ciężkości przebiegu klinicznego zakażenia, od przypadków bezobjawowych po piorunującą niewydolność oddechową. Szacuje się, że częstość występowania zakażeń bezobjawowych wynosi co najmniej 20%, jednak obserwowano również lokalne epidemie, w których stwierdzano dwunastokrotnie więcej zakażeń bezobjawowych niż objawowych. Zakażenie jest najczęściej



łagodnie lub bezobjawowo u dzieci, znacznie ciężiej przebiega wśród seniorów, zwłaszcza mężczyzn – tym samym COVID-19 może być traktowany jako typowa (choć nowa) choroba wieku dziecięcego. Typowe objawy są niecharakterystyczne: gorączka, bóle mięśni, kaszel, uczucie osłabienia i rozbicia, obniżenie nastroju, katar i uczucie zatkania nosa, czasem biegunka. Są to objawy reakcji zapalnej występującej w większości zakażeń wirusowych, w tym w grypie. Jedynymi dość charakterystycznymi objawami COVID-19 wydają się być utrata węchu i smaku. W przypadkach o ciężkim przebiegu następuje rozwój duszności i ostrej niewydolności oddechowej o nierzadko piorunującym przebiegu. W badaniu przedmiotowym osłuchowo często stwierdza się zmiany nad płucami o charakterze rzężeń i trzeszczeń. W monitorowaniu stanu ogólnego pacjenta podstawowe znaczenie ma ocena saturacji, akcji serca i liczba oddechów. W obrazie radiologicznym typowo opisywane są zmiany o charakterze śródmiąższowego zapalenia płuc i mleczonej szyby. W badaniach krwi obwodowej typowa jest limfopenia, małopłytkowość i wzrost d-dimerów, niezbyt nasilony wzrost CRP i prokalcytoniny, w ciężkich przypadkach także interleukiny 6 (IL-6), jednak obserwowane poziomy cytokin prozapalnych, w tym IL-6, są znacząco niższe niż w przypadkach zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute coronary distress syndrome*) w przebiegu np. reakcji septycznej w posocznicy.

Pod względem klinicznym należy zwrócić szczególną uwagę na gwałtowne przyspieszenie rozwoju ostrej niewydolności oddechowej około 8.–12. dnia od wystąpienia objawów, przyjmujące nierzadko postać piorunującą, wymagającą zastosowania wentylacji mechanicznej w ciągu kilku godzin od początku nasilenia się duszności. Jednym z potencjalnych mechanizmów tłumaczących to zjawisko jest tzw. ADE (*antibody-dependent enhancement of inflammation*), znane z dengi. Polega ono na wytworzeniu przez układ odpornościowy pacjenta przeciwciał nieneutralizujących, które wiążą się z w pełni patogennym SARS-CoV-2 w kompleksy immunologiczne, a następnie kompleksy te poprzez receptor Fc na makrofagach i komórkach dendrytycznych umożliwiają zakażenie tych ważnych komórek, niepodlegających pierwotnie infekcji SARS-CoV-2. Wniknięcie wirusa tą drogą do komórek prezentujących antygen ma wyzwać gwałtowną reakcję zapalną. Mechanizm ten zaobserwowano w przypadku innych zakażeń wirusami *Corona*<sup>4,5,16–18</sup>.

U dzieci objawowe zakażenia SARS-CoV-2 mają przebieg o charakterze wielonarządowego zespołu zapalnego przypominający chorobę Kawasaki lub zespół wstrząsu toksycznego. Jego następstwem jest wstrząs i niewydolność wielonarządowa. Cechuje go wystąpienie gorączki trwającej ponad trzy dni oraz co najmniej dwóch objawów spośród następujących: wysypka skórna lub nieropne zapalenie spojówek; zmiany zapalne na śluzówkach, dłoniach lub stopach; spadek ciśnienia tętniczego; zaburzenia funkcji/uszkodzenie serca; zaburzenia krzepnięcia; ostre objawy jelitowe. Objawom klinicznym towarzyszy wzrost CRP i/lub prokalcytoniny. Niezbędne jest potwierdzenie zakażenia SARS-CoV-2 i wykluczenie innych potencjalnych przyczyn (np. bakteryjnych) tego stanu. Leczenie polega na podawaniu sterydów i przetaczaniu immunoglobulin<sup>19–20</sup>.

### **Zmiany zapalne w płucach w przebiegu COVID-19**

COVID-19 w swej istocie jest wirusową infekcją dolnych dróg oddechowych, a jego punktem uchwytu na komórkach jest białko ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*). U większości pacjentów zakażenie przebiega bezobjawowo, w szczególności bez zmian zapalnych. Wraz z wiekiem rośnie ryzyko wystąpienia ciężkiego śródmiąższowego zapalenia płuc<sup>4,5,21</sup>. Prowadzi to do wniosku, że sam wirus nie jest bezpośrednio patogenny dla komórek pęcherzyków płucnych, a jego replikacja stanowi jedynie czynnik wyzwalający potencjalnie gwałtowną reakcję zapalną. Niewykluczone, że jedynymi komórkami, dla których wirus jest bezpośrednio cytopatogenny, są komórki wykazujące ekspresję ACE2 na powierzchni błon komórkowych, takie jak komórki endotelium i pericyty, ale także neurony i komórki gleju w tkance mózgowej.

Klinicznie w badaniu przedmiotowym nad płucami osłuchowo często stwierdza się zmiany nad płucami o charakterze rzężeń i trzeszczeń. W monitorowaniu stanu ogólnego pacjenta podstawowe znaczenie mają: ocena saturacji, akcji serca, ciśnienia tętniczego krwi i liczba oddechów. W obrazie radiologicznym typowo opisywane są zmiany o charakterze śródmiąższowego zapalenia płuc i mleczonej szyby<sup>22</sup>.

Publikacje opisujące badania autopsyjne chorych zmarłych z powodu COVID-19, w tym osób, które nie były wentylowane mechanicznie, są bardzo nieliczne. Dokumentują one masywne uszkodzenie pęcherzyków płucnych, przede wszystkim w obrębie płatów dolnych i środkowych. We wczesnej, wysiękowej fazie choroby typowe zmiany obejmowały tworzenie błon szklistych, obrzęk śródmiąższowy, pogrubienie i martwicę w obrębie ścian pęcherzyków oraz okołonaczyniowe nacieki z limfocytów T (głównie CD4<sup>+</sup>) i komórek plazmatycznych. Obserwowano wzrost ekspresji ACE2 na komórkach epitelialnych pęcherzyków płucnych, endotelium i limfocytach. Typowym zjawiskiem było uszkodzenie endotelium z obrzękiem komórek, rozerwaniem błon komórkowych i oddzieleniem komórek endotelium od błony podstawnej. Ponadto częste były limfocytarne nacieki okołonaczyniowe i obecność mikroangiopatii oraz mikrozakrzepów w naczyniach przedwłośniczkowych, kapilarach pęcherzyków płucnych i w naczyniach pozawłośniczkowych – skutkujące całkowitym zamknięciem drobnych naczyń płucnych. Widoczne były też nasilone cechy angiogenezy. W późniejszej fazie organizacji zmian zapalnych wykazywano typowo częściowe zwłóknienie, proliferację fibroblastów, hiperplazję pneumocytów typu 2, skutkujące pogrubieniem i zapadaniem się ścian pęcherzyków płucnych oraz rozsiane limfocytarne nacieki zapalne. Wtórny zakażeniem bakteryjnym towarzyszyły nacieki granulocytarne. W schyłkowych fazach niemal całkowitego zniszczenia miąższu płucnego dominowało włóknienie<sup>23–25</sup>.

### **Zmiany w innych narządach w przebiegu COVID-19**

W badaniach sekcyjnych wykazano obecność wirusa SARS-CoV-2 m.in. w samej tkance płucnej, płynie opłucnowym, mięśniu serca, w tkance mózgowej i w nerwach czaszkowych, choć tylko sporadycznie w płynie mózgowo-rdzeniowym. Zmiany zapalne w mięśniu sercowym i osierdziu miały minimalne nasilenie i nie pozwalały na postawienie rozpoznania typowego zapalenia mięśnia sercowego. Przyżyciowo w obrazie klinicznym stwierdzano jedynie niewielkie i przemijające zmniejszenie frakcji wyrzutowej, w zapisie EKG zaburzenia w obrębie ST/T, a w rezonansie magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) obrazy odpowiadające łagodnym postaciom zapalenia mięśnia sercowego. W przebiegu COVID-19 znamienne rzadziej obserwowano zawał mięśnia sercowego, zastoinową niewydolność krążenia (HF, *heart failure*) i przełom nadciśnieniowy niż u pacjentów z grypą.

W COVID-19 nie stwierdzano zmian typowych dla zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ani zapalenia mózgu. W badaniach autopsyjnych wykazywano astrogliozę, aktywację mikrogleju i drobne nacieki z limfocytów T (CD8<sup>+</sup>) – głównie w pniu mózgu i w mózdku. Rzadziej niż w tkance płucnej stwierdzano okluzję/zakrzepicę drobnych naczyń mózgowych. Klinicznie przyżyciowo rozpoznawano u tych pacjentów encefalopatię metaboliczną/niedotlenieniową, drgawki lub udar niedokrwieny.

W wątrobie wykazywano niewielkie nacieki okołowrotne z limfocytów i komórek plazmatycznych. W innych narządach nie stwierdzano zmian patologicznych. Podsumowując – charakter zmian był zbliżony do tych opisywanych w przebiegu SARS-1 i MERS<sup>23,26,27</sup>.

## Następstwa i powikłania

W porównaniu do grypy w wyniku COVID-19 aż dziewiętnastokrotnie częściej rozpoznawano zmiany radiologiczne odpowiadające ARDS. Znamienne wyższą częstość występowania obserwowano również w przypadku zapalenia płuc, niewydolności oddechowej, odmy opłucnowej, wstrząsu kardiogenego, zaburzeń krzepnięcia, udaru niedokrwienego i krwawienia do OUN, konieczności wdrożenia dializoterapii, niewydolności wątroby, posocznicy i odleżyn. Rzadziej natomiast odnotowywano zaostrzenia astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Obawy budzi możliwość wystąpienia nasilonego włóknienia płuc w późniejszym okresie – przez analogię do odległych następstw SARS-1. Pacjenci zgłaszają również przedłużające się uczucie zmęczenia, osłabienia, kłopoty z pamięcią i koncentracją uwagi, senność – jednak objawy te wymagają jeszcze dalszej szczegółowej analizy<sup>2,28–32</sup>.

## Leczenie

Przypadki o przebiegu bezobjawowym i łagodnym nie wymagają leczenia lub jedynie leczenia objawowego, czyli leków przeciwgorączkowych, przeciwbólowych, nawadniania drogą doustną etc.

Leczenie cięższych postaci COVID-19, z potwierdzonym zapaleniem płuc i spadkami saturacji, polega początkowo na tlenoterapii w celu utrzymania saturacji na poziomie 92–96%. Możliwe jest stosowanie wszelkich dostępnych interfejsów do tlenoterapii, od tzw. wąsów, poprzez maskę prostą lub z dyszą Venturiego, aż po maskę bezzwrotną. Konieczne może być zastosowanie tlenoterapii aktywnej – wysokoprzepływowej tlenoterapii donosowej lub nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji w trybie CPAP lub BiPAP, a jeżeli wystąpią wskazania kliniczne – także zastosowanie wentylacji mechanicznej przy użyciu respiratora. Dodatkowo w ciężkich przypadkach wskazane jest stosowanie wentylacji pacjenta na brzuchu (tzw. *prone positioning*). Należy zwrócić uwagę, że wszelkie formy tlenoterapii generują zwiększone wydzielanie aerozolu z dróg oddechowych, a tym samym wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia dla osób z otoczenia pacjenta. Ponadto zapotrzebowanie na tlen dla pojedynczego pacjenta sięgające nawet 60 litrów/minutę przy zachorowaniach masowych może powodować trudności techniczne z zaspokojeniem tak dużego zapotrzebowania na tlen w instalacji szpitalnej<sup>33</sup>.

Od początku pandemii próby leczenia cięższych przypadków zakażenia SARS-CoV-2 prowadzone były dwukierunkowo: w celu zahamowania replikacji wirusa i ograniczenia reakcji zapalnej. Wczesna faza choroby, gdy od wystąpienia objawów nie minęło jeszcze 7–10 dni, a zmiany zapalne w płucach dopiero zaczynają się rozwijać, wydaje się być optymalnym momentem na wdrożenie zarówno leków przeciwwirusowych, jak i przeciwzapalnych. Po upływie 8–10 dni od wystąpienia objawów nasilenie replikacji samoistnie znacząco spada, mimo iż wyzwolona reakcja zapalna toczy się dalej, prowadząc do nieodwracalnych zniszczeń tkanki płucnej – obserwacje te dotyczą pacjentów z prawidłowo działającym układem odpornościowym, u osób w immunosupresji replikacja SARS-CoV-2 może przedłużać się.

W początkowym okresie podejmowane były próby hamowania replikacji SARS-CoV-2 przy użyciu dobrze znanych preparatów, często stosowanych w leczeniu innych zakażeń, poprzez rozszerzenie wskazań do ich stosowania. Używano hydroksychlorochiny, azytromycyny, lopinawiru wzmacnianego rytonawirem, amantadyny czy oseltamiwiru. W większości próby te nie przyniosły efektów, nie udało się wykazać skuteczności tych preparatów, niektóre wręcz zwiększały ryzyko zgonu. Jedynie w przypadku remdesiwiru udowodniono jego relatywnie słabą skuteczność kliniczną. Remdesivir jest lekiem pierwotnie opracowanym do leczenia zakażeń Ebolą, wykazuje się aktywnością *in vitro* również wobec różnych wirusów RNA, w tym SARS-CoV-2. W warun-

kach klinicznych producent wykazał niewielką poprawę rokowania w COVID-19 – pod warunkiem wczesnego włączenia preparatu, zanim dojdzie do rozwoju gwałtownej reakcji zapalnej i ciężkiego uszkodzenia tkanki płucnej. Nie wykazano skuteczności klinicznej remdesiviru ani u osób z łagodnym przebiegiem klinicznym zakażenia, ani u pacjentów w późnej fazie choroby, wentylowanych mechanicznie. Ograniczeniem w stosowaniu tego leku jest konieczność podawania go dożylnie w warunkach szpitalnych. Preparat jest dość bezpieczny, jego użycie wiąże się z relatywnie niewielkim ryzykiem przejściowego uszkodzenia nerek<sup>34–38</sup>.

Innymi preparatami wykazującymi aktywność *in vitro*, jak i dobrą skuteczność kliniczną są molnupirawir i nirmatrelvir wzmocniony rytonawirem. Favipiravir, zarejestrowany w Japonii jako terapia ratunkowa do leczenia przyszłych pandemii grypy, wydaje się że nie będzie przydatny w praktyce klinicznej<sup>39–40</sup>.

Od początku pandemii powszechnie podejmuje się próby leczenia COVID-19 z użyciem surowicy ozdrowieńców. Doniesienia o skuteczności takiego postępowania są sprzeczne, a metaanalizy nie dają tu jednoznacznych rekomendacji. Przyczyny tego zjawiska mogą być złożone: nie wszyscy ozdrowieńcy wytwarzają przeciwciała neutralizujące wirusa, oznaczanie obecności przeciwciał neutralizujących (a nie całkowitych) jest nadal bardzo trudne metodologicznie, a ponadto SARS-CoV-2, będąc wirusem RNA, cechuje się łatwością do ewoluowania i zmiany fenotypu, dlatego osocze pobrane od danego ozdrowieńca może nie neutralizować wszystkich wariantów SARS-CoV-2 krążących w danej populacji. Podejmowane są również próby oczyszczenia przeciwciał neutralizujących i podawania ich w formie iniekcji o relatywnie małej objętości – np. preparat LY-CoV555. Ostateczna skuteczność takiego postępowania wymaga dalszej dokładnej oceny<sup>41–45</sup>.

Prostą i skuteczną metodą hamowania reakcji zapalnej wyzwolonej replikacją SARS-CoV-2 we wczesnej fazie choroby jest leczenie deksametazonem, stosowanym doustnie lub dożylnie w dawkach 4–6 mg na dobę – udokumentowano zmniejszenie ryzyka zgonu o ok. 30% i zmniejszenie ryzyka wentylacji mechanicznej. Wyniki stosowania innych preparatów sterydowych nie były tak jednoznacznie korzystne, nie wykazano również pozytywnego efektu zwiększenia dawki deksametazonu do 20 mg na dobę, choć w przypadkach o ciężkim przebiegu nadal podejmowane są takie próby<sup>46,47</sup>.

Inną terapią ukierunkowaną na zahamowanie reakcji zapalnej jest użycie przeciwciała monoklonalnego dla receptora IL-6 (tocilizumab). Dostępne wyniki badań wskazują na jego skuteczność kliniczną pod warunkiem wczesnego włączenia terapii, przed upływem siedmiu dni od wystąpienia objawów. Należy pamiętać, że tocilizumab jest preparatem długo działającym, obciążonym licznymi przeciwwskazaniami<sup>48–50</sup>.

Zasady diagnostyki i leczenia COVID-19 będą nadal znacząco zmieniać się w miarę uzyskiwania nowej wiedzy opartej na dowodach naukowych i dalszego postępu technologii medycznych.

## Zaburzenia krzepnięcia

W przebiegu COVID-19 wykazano znaczną częstość występowania nieprawidłowości związanych z układem krzepnięcia: spadek liczby płytek krwi i wzrost poziomu d-dimeru w przebiegu rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicę zarówno drobnych, jak i dużych naczyń żylnych powikłaną niedrożnością mikrokrażenia płucnego i zatorowością płucną, a także ogniska niedokrwienne i krwotoczne w ośrodkowym układzie nerwowym. Dlatego zaleca się u pacjentów hospitalizowanych rutynowe stosowanie dawek profilaktycznych heparyny drobnocząsteczkowej, a nawet zmianę stosowanych przewlekle doustnych preparatów przeciwkrzepliwych na heparyny drobnocząsteczkowe, chyba że istnieją przeciwwskazania do ich stosowania. W razie wystąpienia zakrzepicy żyłnej należy stosować dawki lecznicze. Szczególną ostrożność należy tu zachować u pacjentów dializowanych i w wieku podeszłym<sup>4,5,23–25,28,33,51</sup>.

## Profilaktyka

Podstępnie bezobjawowy przebieg kliniczny i relatywnie długi okres przedobjawowy pomimo intensywnej replikacji wirusa (korelującej z ryzykiem transmisji zakażenia na otoczenie) czynią profilaktykę opartą na wykrywaniu przypadków objawowych (gorączka) mało efektywną. Początkowo podstawą profilaktyki stały się jedynie metody nieswoiste, polegające na przerwaniu drogi zakażenia poprzez zachowanie dystansu powyżej 1,5 metra (izolacja, kwarantanna, testowanie, restrykcje w gromadzeniu się i podróżowaniu), osłonę wrót zakażenia (maski) i dezynfekcję – zwłaszcza rąk<sup>52–55</sup>. Już na początku 2021 roku podstawowym narzędziem zapobiegawczym stały się nowatorskie szczepionki zawierające mRNA, opracowane i wdrożone do praktyki klinicznej w okresie poniżej roku i cechujące się skutecznością ochrony przed zachorowaniem na poziomie 60–95% i poziomem bezpieczeństwa nie niższym niż w dotychczas stosowanych szczepieniach. Był to znaczący przełom nie tylko w wakcynologii i epidemiologii chorób zakaźnych, ale potencjalnie także w wielu innych dziedzinach medycyny. Należy jednak pamiętać o zagrożeniach związanych na przykład z potencjalnym mechanizmem VADE, dezinformacją na temat szczepionki prowadzącą do rezygnacji z dobrowolnych szczepień, pojawianiem się nowych wariantów SARS-CoV-2 cechujących się np. wyższą zakaźnością lub patogennością, a także kontrolą zakażeń tym wirusem w rezerwarach zwierzęcych<sup>56,57</sup>.

## Podsumowanie na przyszłość

Należy realnie przygotować się na wystąpienie kolejnych pandemii wywołanych odmiennymi i potencjalnie groźniejszymi czynnikami biologicznymi niż koronawirusy, również pochodzenia syntetycznego.

## PIŚMIENNICTWO

1. Callow KA, Parry HF, Sergeant M, et al. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect.* 1990;105:435–446.
2. Kenneth McIntosh and Stanley Perlman in: Mandell, Douglas and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed., Ch. 157, Elsevier, 2015.
3. Lim YX, Ng YL, Tam JP, Liu DX. Human Coronaviruses: A Review of Virus–Host Interactions. *Diseases.* 2016;4:26.
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30]. *Lancet.* 2020;395:497–506.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323:1239–1242.
6. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25:2.
7. Bajema KL, Wiegand RE, Cuffe K, et al. Estimated SARS-CoV-2 Seroprevalence in the US as of September 2020 [published online ahead of print, 2020 Nov 24]. *JAMA Intern Med.* 2021;181:450–460.
8. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet.* 2020;396:535–544.
9. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking Covid-19 Test Sensitivity — A Strategy for Containment. *N Engl J Med.* 2020;383:e120.
10. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71:2027–2034.
11. Wu F, Liu M, Wang A, et al. Evaluating the Association of Clinical Characteristics With Neutralizing Antibody Levels in Patients Who Have Recovered From Mild COVID-19 in Shanghai, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180:1356–1362.

12. Ibarrodo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, et al. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:1085–1087.
13. Bölke E, Matuschek C, Fischer JC. Loss of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Mild Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:1694–1695.
14. To KK, Hung IF, Ip JD, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing [published online ahead of print, 2020 Aug 25]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1275.
15. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:52–58.
16. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:1037–1040.
17. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med.* 2020;383:1724–1734.
18. Wan Y, Shang J, Sun S, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol.* 2020;94:e02015–19.
19. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1074–1080.
20. Bailey LC, Razzaghi H, Burrows EK, et al. Assessment of 135 794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Across the United States. *JAMA Pediatr.* 2021;175:176–184.
21. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy [published correction appears in JAMA. *JAMA.* 2020;323:1775–1776.
22. Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia [published correction appears in Radiology. *Radiology.* 2020;295:210–217.
23. Schaller T, Hirschtühl K, Burkhardt K, et al. Postmortem Examination of Patients With COVID-19. *JAMA.* 2020;323:2518–2520.
24. Som A, Lang M, Little B. Pulmonary Vascular Pathology in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:887.
25. M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:120–128.
26. Lindner D, Fitzek A, Bräuningner H, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.* 2020;5:1281–1285.
27. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020;19:919–929.
28. Cates J, Lucero-Obusan C, Dahl RM, et al. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza – Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018–May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1528–1534.
29. Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:606–610.
30. Kasper MR, Geibe JR, Sears CL, et al. An Outbreak of Covid-19 on an Aircraft Carrier. *N Engl J Med.* 2021;384:976–977
31. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020;77:1018–1027.
32. Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100484.
33. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Zalecenia w COVID-19. <https://www.aotm.gov.pl/www/zalecenia-covid-19-2>, dostęp 28.11.2020.
34. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383:1813–1826.
35. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384:497–511.
36. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395:1569–1578.
37. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2030–2040.
38. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787–1799.
39. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing).* 2020;6:1192–1198.
40. Chen Ch, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>. Preprint.
41. Wu F, Wang A, Liu M, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>. Preprint.

42. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. Preprint. *medRxiv*. 2020;2020.08.12.20169359. Published 2020 Aug 12. doi:10.1101/2020.08.12.20169359.
43. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA*. *JAMA*. 2020;324:460–470.
44. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384:619–629.
45. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325:632–644.
46. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330–1341.
47. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2021;384:693–704.
48. Kewan T, Covut F, Al-Jaghbeer MJ, et al. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020;24:100418.
49. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181:41–51.
50. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181:32–40.
51. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136:489–500.
52. Payne DC, Smith-Jeffcoat SE, Nowak G, et al. SARS-CoV-2 Infections and Serologic Responses from a Sample of U.S. Navy Service Members - USS Theodore Roosevelt, April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:714–721.
53. Steensels D, Oris E, Coninx L, et al. Hospital-Wide SARS-CoV-2 Antibody Screening in 3056 Staff in a Tertiary Center in Belgium. *JAMA*. 2020;324:195–197.
54. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:672–675.
55. Moghadas SM, Fitzpatrick MC, Sah P, et al. The implications of silent transmission for the control of COVID-19 outbreaks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:17513–17515.
56. Fernando P, Polack FP, Thomas SJ, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603–2615.
57. Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385:239–250.





---

## CZĘŚĆ IV

# Najczęstsze dylematy farmakoterapii u chorych obciążonych chorobami układów krążenia i oddechowego

---



---

# Bezpieczeństwo stosowania leków rozszerzających oskrzela u chorych na wybrane schorzenia układu krążenia

Jan Romantowski

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Teofilina jest lekiem o niskim indeksie terapeutycznym, który może powodować liczne działania niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zagrażające życiu arytmie komorowe, dlatego nie powinna być lekiem rozszerzającym oskrzela pierwszego wyboru
- $\beta_2$ -agoniści stanowią podstawę leczenia rozszerzającego oskrzela w astmie
- Przy wziewnym podaniu  $\beta_2$ -agonistów w dawkach terapeutycznych ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego jest niskie
- Leki antymuskarynowe prezentują wysoki profil bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego i są często łączone z dobrym efektem z  $\beta_2$ -agonistami

## Teofilina

Teofilina jest najstarszym, nadal używanym lekiem rozszerzającym oskrzela. Naturalnie występująca w herbacie i kakao została wyizolowana w 1895 roku i początkowo była używana jako diuretyk. Od lat 20. XX wieku jest stosowana w leczeniu astmy, jednak jej rola uległa zmniejszeniu po wprowadzeniu wziewnych  $\beta_2$ -agonistów i glikokortykosteroidów, których połączenie znacznie skuteczniej rozszerza oskrzela i wywiera działanie przeciwzapalne<sup>1,2</sup>.

Głównym mechanizmem działania teofiliny jest blokada izoenzymów fosfodiesterazy, która prowadzi do zwiększenia ilości cyklicznych nukleotydów cAMP i cGMP produkowanych w ramach transdukcji sygnału wywołanego przyłączeniem odpowiedniego agonisty receptorowego. Poprzez zahamowanie fosfodiesterazy 3 (PDE3) teofilina powoduje rozluźnienie mięśniówki gładkiej oskrzeli, a poprzez fosfodiesterazy 4 (PDE4) – zmniejszenie uwalniania mediatorów zapalnych przez makrofagi pęcherzyków płucnych<sup>3,4</sup>. Ponadto teofilina zwiększa ekspresję przeciwzapalnej cytokiny IL-10 i obniża translokację jądrową prozapalnego czynnika transkrypcyjnego – NF $\kappa$ B<sup>5,6</sup>. Jest również antagonistą receptorów dla adenozyliny A1-3, co jednak nie wywiera bezpośredniego wpływu na mięśniówkę gładką oskrzeli. Efekt bronchodylatacyjny pochodzi ze zmniejszenia

zależnego od adenozyliny uwalniania histaminy i leukotrienów<sup>7</sup>. Biorąc pod uwagę powyższe, teofilina mogłaby być idealnym lekiem w chorobach obturacyjnych z przewlekłym zapaleniem oskrzeli: astmie i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP). Należy jednak podkreślić, że lek ten charakteryzuje się wąskim indeksem terapeutycznym. Do uzyskania istotnych klinicznie efektów niezbędne są wysokie stężenia w surowicy, tj. około 20 mg/l, powodujące ujawnienie się działań niepożądanych, które również są zależne od dawki<sup>1</sup>. Czynnikiem ryzyka ciężkich działań niepożądanych jest wiek powyżej 60 lat i stężenia teofiliny powyżej 100 mg/l<sup>8</sup>. Z drugiej strony zaobserwowano, iż terapeutyczne wysokie stężenie teofiliny 10–20 mg/l wywołuje arytmie u 48% pacjentów, a stężenie powyżej 20 mg/l – u 56% pacjentów<sup>9</sup>. U zdrowych ochotników podanie teofiliny zwiększa częstość rytmu serca (HR, *heart rate*), ciśnienie tętnicze, stężenie glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy<sup>10</sup>. Efekt ten był ściśle związany z dawką. Przy stężeniu 5 mg/l i 10mg/l efekty były niewielkie, jednak przy stężeniu leku w surowicy 20 mg/l zanotowano wzrost HR o 25/min, ciśnienia skurczowego o 13 mmHg, stężenia glukozy o 5 mg/dl. Ponadto stężenia katecholamin przy wysokich dawkach teofiliny rosły odpowiednio dla adrenaliny o 262% i noradrenaliny o 64%, więc wpływ teofiliny na układ krążenia jest częściowo mediowany przez układ współczulny. Należy zauważyć, iż teofilina wykazuje dodatni efekt chronotropowy u pacjentów bez POChP. Chorzy na zaostrzenie POChP, z dusznością, zazwyczaj prezentują odruchową tachykardię, a poprawa warunków wentylacji i zmniejszenie duszności przywraca prawidłową HR. W metaanalizie Mahemuti i wsp. wykazali, iż podanie teofiliny w leczeniu zaostrzenia astmy ostatecznie zmniejsza HR o około 4/min w pierwszych godzinach, a w kolejnych dobach jej wpływ pozostaje nieistotny.

Najniebezpieczniejszym działaniem niepożądanym teofiliny są arytmie. W badaniu Shannon i wsp. oceniającym działania niepożądane u 306 pacjentów po przedawkowaniu teofiliny arytmia występowała z częstością 20,8%<sup>13</sup>. Arytmie występowały częściej w przypadku przewlekłego przedawkowania stosowanej teofiliny (35%) w porównaniu do ostrego przekroczenia dawki (10%). Należy podkreślić, że 40% z nich stanowiły zagrażające życiu arytmie komorowe. Przedawkowanie związane było ze zmniejszeniem stężenia potasu w surowicy (średni poziom 3,35 mmol/l) i dwuwęglanów (średnio 21,0 mmol/l). Stężenie potasu i dwuwęglanów było odwrotnie proporcjonalne do stężenia teofiliny w surowicy. Kwasica i hipokaliemia w przebiegu przedawkowania prawdopodobnie nasilają pierwotne zaburzenia rytmu serca wywoływane przez teofilinę.

W związku z powyższym teofilina wydaje się bezpiecznym lekiem z punktu widzenia układu krążenia jedynie w małych dawkach. Natomiast większe dawki zapewniające pożądany efekt terapeutyczny w układzie oddechowym niosą za sobą ryzyko działań niepożądanych. Utrzymanie terapeutycznego stężenia teofiliny może być trudne. W badaniu Sessler i wsp. z udziałem 5557 pacjentów z oznaczonym stężeniem teofiliny u 10% uzyskano nieprawidłowy wynik powyżej 20 mg/l, a u 2,8% – powyżej 30 mg/l<sup>14</sup>. Zdecydowanie większa skuteczność innych leków rozszerzających oskrzela i lepszy profil bezpieczeństwa sprawia, że teofilina nie jest lekiem pierwszego rzutu w żadnym wskazaniu, choć ostrożnie stosowana może przynieść pewne korzyści u wąskiej grupy pacjentów<sup>1</sup>.

## β<sub>2</sub>-agoniści

Grupa ta stanowi podstawę leczenia bronchodylatacyjnego w astmie, jest także istotną składową w leczeniu POChP. Mechanizm działania β<sub>2</sub>-agonistów opiera się na aktywacji receptora adrenergicznego beta typu 2 (β<sub>2</sub>AR), co poprzez udział błonowego białka G zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie cyklicznego AMP<sup>15,16</sup>. Efektem jest rozluźnienie mięśniówki gładkiej. W ostatnich latach odkryto drugi mechanizm polegający na połączeniu białka GRK do aktywowanego receptora β<sub>2</sub>AR,

co powoduje blokadę dalszego wiązania  $\beta_2$ -agonistów, a także poprzez przyłączenie  $\beta$ -arrestyny, aktywację kinazy MAP<sup>15,17</sup>. Drugi efekt wydaje się niekorzystny z punktu widzenia astmy. Jego rola i znaczenie kliniczne nie zostały dobrze poznane, ale uważa się, że może promować zapalenie alergiczne<sup>18</sup>.

Działania niepożądane  $\beta_2$ -agonistów wynikają głównie z ich niecałkowitej selektywności względem  $\beta_2$ AR i aktywowaniu także receptorów alfa i  $\beta_1$ AR. Historycznie pierwszymi  $\beta_2$ -agonistami stosowanymi wziewnie w leczeniu astmy były mało selektywne adrenalina i izoproterenol, jednak liczne działania niepożądane, w tym śmiertelne, wymogły syntezę znacznie bardziej selektywnego salbutamolu<sup>15,19</sup>. Synteza bardziej selektywnych  $\beta_2$ -agonistów nie rozwiązała jednak problemu ryzyka wystąpienia desensytyzacji receptora  $\beta_2$ AR. Przy dłuższym stosowaniu efekty ich działania maleją, co skłania pacjentów do przyjmowania większych, toksycznych dawek leku, w ostateczności prowadząc do utraty kontroli astmy i zaostrzenia. Efektowi temu zapobiega przewlekłe stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów, dlatego monoterapia  $\beta_2$ -agonistami w astmie jest przeciwwskazana jako leczenie podtrzymujące.

Salbutamol podany wziewnie powoduje nieznaczne zwiększenie HR o około 3–4 uderzenia na minutę. U chorych z wyjściową tachykardią (a tak jest często w przypadku duszności) wzrost HR był istotnie mniejszy, tj. o około jedno uderzenie na minutę<sup>20</sup>. Prawdopodobnie jest to związane z obecną już aktywacją  $\beta$ -adrenoreceptorów, która nie ulega zwiększeniu po dodaniu salbutamolu. Należy zauważyć, że wpływ salbutamolu na HR jest zależny w dużym stopniu od drogi podania. Zgodnie z obserwacją Leitch i wsp. na zdrowych ochotnikach podanie dożylnie salbutamolu powodowało wzrost HR o około 25% do 50%. Dodatkowo zaobserwowano obniżenie stężenia potasu w surowicy ze średnio 3,9 mmol/l do 3,2 mmol/l. Wynika ono ze zwiększenia uwalniania glukozy i insuliny. Jednak jest to zjawisko przejściowe i stężenia normalizują się po około 30 minutach. Zwiększenie HR jest mniejsze u astmatyków i wynosi po dożylnym podaniu około 17 uderzeń na minutę, ponieważ salbutamol jednocześnie redukuje wywołaną dusznością tachykardię<sup>21</sup>. Efekt ten jest również przejściowy. Biorąc pod uwagę powyższe, aktualne wytyczne *Global Initiative for Asthma* (GINA) nie zalecają stosowania dożylnego  $\beta_2$ -agonistów, uznając, iż ta droga podania przy działaniach niepożądanych nie prezentuje dodatkowych korzyści<sup>22,23</sup>. Warto podkreślić, że selektywni  $\beta_2$ -agoniści mogą wywoływać dodatni efekt chronotropowy i inotropowy w sercu wyłącznie poprzez receptor  $\beta_2$ AR, czego dowodzą badania z użyciem terbutaliny w obecności blokującego receptory  $\beta_1$ AR bisoprololu<sup>24</sup>. Wpływ  $\beta_2$ -agonistów na ciśnienie tętnicze jest minimalny. Stwierdzono, iż mogą nieznacznie zwiększać ciśnienie skurczowe u osób zdrowych. Jednak u osób obciążonych astmą, z dusznością, zazwyczaj ciśnienie ulega obniżeniu w wyniku równoległej poprawy wentylacji i zmniejszenia nasilenia duszności<sup>25–27</sup>.

Należy zauważyć, iż chorzy obciążeni źle kontrolowaną astmą mogą nadużywać szybko działających  $\beta_2$ -agonistów<sup>22</sup>. Leki te przynoszą szybką ulgę w objawach, jednak mają niewielki wpływ na kontrolę choroby w dłuższym okresie, co może skutkować chęcią szybszego sięgnięcia po kolejną dawkę leku rozszerzającego oskrzela. Nadużywanie może powodować ujawnienie działań niepożądanych nieobecnych w standardowych dawkach terapeutycznych, takich jak: migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, a nawet zagrażające życiu tachyarytmie komorowe czy zawał mięśnia sercowego<sup>28–31</sup>. Dobrym rozwiązaniem u takich pacjentów może być terapia SMART, stanowiąca nowe podejście do leczenia doraźnego w astmie<sup>32</sup>. Połączenie formoterolu z glikokortykosteroidem wziewnym w jednym inhalatorze sprawia, że przyjęcie leku ratunkowego przynosi ulgę od objawów, jednocześnie zabezpieczając przed nawrotem i poprawiając długoterminową kontrolę poprzez dodatkową dawkę glikokortykosteroidu.

## Leki antymuskarynowe

Leki te działają antagonistycznie do receptorów muskarynowych, głównie  $M_3$  i powodują rozluźnienie mięśniówki gładkiej oskrzeli poprzez białko G i fosfolipazę C ( $M_1$ ,  $M_3$ ,  $M_5$ ) i hamowanie cykazy adenylowej ( $M_2$ ,  $M_4$ )<sup>33</sup>. Ich działanie w mięśniówce gładkiej oskrzeli jest więc odwrotne do  $\beta_2$ AR na etapie drugiego przekaźnika. Dodatkowo leki antymuskarynowe mają pewne działanie przeciwzapalne, ograniczając prozapalny wpływ cytokin IL-17 i IL-8<sup>34</sup>.

Uważa się, iż leki tej grupy mają lepszy sercowo-naczyniowy profil bezpieczeństwa w porównaniu do innych bronchodylatorów<sup>35</sup>. Leki te w mniejszym stopniu przenikają do krążenia i rzadziej obserwuje się działania niepożądane, takie jak przyspieszenie HR<sup>35,36</sup>. Z drugiej strony przy ekspozycji zdrowych ochotników na bromek ipratropium obserwuje się zwiększenie aktywności układu współczulnego w sercu, ze skróceniem odstępu R-R<sup>37</sup>. Po podaniu ipratropium pacjentom z objawową astmą nie stwierdza się zazwyczaj zwiększenia HR<sup>38</sup>. Autorzy publikacji podkreślają znakomity profil bezpieczeństwa ipratropium. Pomimo że efekt rozszerzający oskrzela jest mniejszy niż w przypadku  $\beta_2$ -agonistów, to terapia podwójna np. z fenoterolem jest efektywnym, bezpiecznym i często stosowanym połączeniem<sup>39</sup>.

W literaturze pojawiają się doniesienia o zwiększonym ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób stosujących leki antymuskarynowe<sup>40</sup>. W badaniu kohortowym na 80 tys. pacjentów zaobserwowano wzrost częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych do 6 miesięcy od ekspozycji na leki antymuskarynowe<sup>41</sup>. Jednak występują duże trudności w identyfikacji rzeczywistej przyczyny incydentów, ponieważ samo zaostrzenie POChP wiąże się z większym ryzykiem sercowo-naczyniowym<sup>42</sup>. Powyższe obserwacje nie zawsze znajdują potwierdzenie w badaniach kontrolowanych placebo. W badaniu UPLIFT wykazano, iż w porównaniu do placebo w grupie pacjentów otrzymujących tiotropium rzadziej występowały arytmie, zawały mięśnia sercowego czy niewydolność serca. Można to wytłumaczyć poprawą ogólnego funkcjonowania pacjenta wynikającą z działania rozkurczowego tiotropium, ale również efektem przeciwzapalnym leków antymuskarynowych<sup>43</sup>.

## PIŚMIENICTWO

1. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:901–906.
2. Weinberger M, Oddone EZ, Henderson WG. Does Increased Access to Primary Care Reduce Hospital Readmissions? *N Engl J Med.* 1996;334:1441–1447.
3. Dent G, Giembycz MA, Rabe KF, et al. Theophylline suppresses human alveolar macrophage respiratory burst through phosphodiesterase inhibition. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994;10:565–572.
4. Rabe KF, Magnussen H, Dent G. Theophylline and selective PDE inhibitors as bronchodilators and smooth muscle relaxants. *Eur Respir J.* 1995;8:637–642.
5. Ichiyama T, Hasegawa S, Matsubara T, et al. Theophylline inhibits NF- $\kappa$ B activation and I $\kappa$ B $\alpha$  degradation in human pulmonary epithelial cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2001;364:558–561.
6. Cvietusa P, Mascali JJ, Negri J, Borish L. Anti-inflammatory effects of theophylline: modulation of cytokine production. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996;77:34–38.
7. Polosa R, Blackburn MR. Adenosine receptors as targets for therapeutic intervention in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30:528–535.
8. Shannon M. Predictors of Major Toxicity after Theophylline Overdose. *Ann Intern Med.* 1993;119:1161–1167.
9. Bittar G, Friedman HS. The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. *Chest.* 1991;99:1415–1420.
10. Vestal RE, Eiriksson CEJ, Musser B, et al. Effect of intravenous aminophylline on plasma levels of catecholamines and related cardiovascular and metabolic responses in man. *Circulation.* 1983;67:162–171.
11. Mahemuti G, Zhang H, Li J, et al. Efficacy and side effects of intravenous theophylline in acute asthma: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:99–120.

12. Ling CA, Crouch MA. Theophylline for chronic symptomatic bradycardia in the elderly. *Ann Pharmacother.* 1998;32:837–839.
13. Shannon M. Life-Threatening Events After Theophylline Overdose: A 10-Year Prospective Analysis. *Arch Intern Med.* 1999;159:989–994.
14. Sessler CN. Theophylline toxicity: clinical features of 116 consecutive cases. *Am J Med.* 1990;88:567–576.
15. Billington CK, Penn RB, Hall IP.  $\beta(2)$  Agonists. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;237:23–40.
16. Penn RB, Benovic JL. Handbook of Physiology. Endocrinology, Cellular Endocrinology, 1998.
17. Penn RB, Bond RA, Walker JKL. GPCRs and arrestins in airways: implications for asthma. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;219:387–403.
18. Walker JKL, Fong AM, Lawson BL, et al. Beta-arrestin-2 regulates the development of allergic asthma. *J Clin Invest.* 2003;112:566–574.
19. Waldeck B. Beta-adrenoceptor agonists and asthma--100 years of development. *Eur J Pharmacol.* 2002;445:1–12.
20. Lam S, Chen J. Changes in heart rate associated with nebulized racemic albuterol and levalbuterol in intensive care patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60:1971–1975.
21. Spiro SG, Johnson AJ. Intravenous infusion of salbutamol in the treatment of asthma. *Br J Clin Pharmacol.* 1975;2:503–508.
22. Asthma GI for. Gina Main Report. 2020<https://ginasthma.org/reports>.
23. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, et al. Addition of intravenous beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma. *Cochrane database Syst Rev.* 2012;12:CD010179.
24. Schäfers RF, Adler S, Daul A, et al. Positive inotropic effects of the beta 2-adrenoceptor agonist terbutaline in the human heart: effects of long-term beta 1-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1224–1233.
25. Willey RF, Grant IW, Pocock SJ. Effects of oral salbutamol and pirbuterol on FEV1, heart rate and blood pressure in asthmatics. *Br J Clin Pharmacol.* 1976;3:595–600.
26. Edgell H, Moore LE, Chung C, et al. Short-term cardiovascular and autonomic effects of inhaled salbutamol. *Respir Physiol Neurobiol.* 2016;231:14–20.
27. Andrade Capuchinho-Junior G, Marques Dias R, Regina da Silva de Carvalho S. One hour effects of salbutamol and formoterol on blood pressure, heart rate and oxygen saturation in asthmatics. *Rev Port Pneumol.* 2008;14:353–361.
28. Uysal E, Solak S, Carus M, et al. Salbutamol Abuse is Associated with Ventricular Fibrillation. *Turkish J Emerg Med.* 2015;15:87–89.
29. Patanè S, Marte F, La Rosa FC, Rocca R La. Atrial fibrillation associated with chocolate intake abuse and chronic salbutamol inhalation abuse. *Int J Cardiol.* 2010;145:e74–e76.
30. Boucher A, Payen C, Garayt C, et al. Salbutamol misuse or abuse with fatal outcome: a case-report. *Hum Exp Toxicol.* 2011;30:1869–1871.
31. Ferrua S, Varbella F, Conte MR. Acute myocardial infarction due to coronary vasospasm and salbutamol abuse. *Heart.* 2009;95:LP – 673.
32. Lin J, Zhou X, Wang C, et al. Symbicort® Maintenance and Reliever Therapy (SMART) and the evolution of asthma management within the GINA guidelines. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12:191–202.
33. Caulfield MP. Muscarinic receptors-characterization, coupling and function. *Pharmacol Ther.* 1993;58:319–379.
34. Anzalone G, Gagliardo R, Bucchieri F, et al. IL-17A induces chromatin remodeling promoting IL-8 release in bronchial epithelial cells: Effect of Tiotropium. *Life Sci.* 2016;152:107–116.
35. Barnes PJ. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Suppl.* 2004;117:24–32.
36. Khorfan FM, Smith P, Watt S, Barber KR. Effects of nebulized bronchodilator therapy on heart rate and arrhythmias in critically ill adult patients. *Chest.* 2011;140:1466–1472.
37. Kaya D, Barutcu I, Esen AM, et al. Comparison of the effects of ipratropium bromide and salbutamol on autonomic heart rate control. *Europace.* 2004;6:602–607.
38. Elwood RK, Abboud RT. The short-term bronchodilator effects of fenoterol and ipratropium in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;69:467–473.
39. Stoodley RG, Aaron SD, Dales RE. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Ann Emerg Med.* 1999;34:8–18.
40. Lee TA, Pickard AS, Au DH, et al. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 2008;149:380–390.
41. Ogale SS, Lee TA, Au DH, et al. Cardiovascular Events Associated With Ipratropium Bromide in COPD. *Chest.* 2010;137:13–19.
42. Malo de Molina R, Aguado S, et al. Ischemic Heart Disease during Acute Exacerbations of COPD. *Med Sci (Basel, Switzerland).* 2018;6. doi:10.3390/medsci6040083.
43. Tashkin DP, Leimer I, Metzdorf N, Decramer M. Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial. *Respir Res.* 2015;16:65.

# Leki $\beta$ -adrenolityczne w zaburzeniach wentylacji typu obturacyjnego: fakty i mity

Karolina Kita, Dariusz Kozłowski

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Opublikowane wyniki licznych badań nad wpływem terapii  $\beta$ -blokerami na przebieg chorób obturacyjnych układu oddechowego nie są jednoznaczne
- Choroby obturacyjne układu oddechowego nie stanowią bezwzględnego przeciwwskazania do jednoczesnej terapii  $\beta$ -blokerami, niemniej w przypadku astmy sugeruje się indywidualną ocenę ryzyka i korzyści pod ścisłym nadzorem pneumonologa i kardiologa
- U chorych na niewydolność serca oraz przewlekłą obturacyjną chorobę płuc należy wdrożyć standardowe leczenie, w tym  $\beta$ -blokerami, zgodnie z aktualnymi zaleceniami

## Wprowadzenie

Leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne ( $\beta$ -blokerzy) wiążąc się z receptorami:  $\beta_1$  – głównie w sercu,  $\beta_2$  – w drogach oddechowych, macicy, mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, wątrobie i mięśniach szkieletowych oraz  $\beta_3$  – w tkance tłuszczowej, hamują wpływ katecholamin<sup>1,2</sup>. Heterogenność budowy poszczególnych leków z grupy  $\beta$ -adrenolityków znajduje odzwierciedlenie w zróżnicowaniu stopnia selektywności wobec receptora  $\beta$ -adrenergicznego, stabilizacji błony komórkowej, wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i działania wazodilatacyjnego (tabela 1)<sup>1,3</sup>.  $\beta$ -blokerzy starszej generacji cechują się brakiem wybiórczego wpływu na funkcje receptorów zarówno  $\beta_1$ , jak i  $\beta_2$ . Druga generacja  $\beta$ -adrenolityków selektywnie wiąże się z receptorem  $\beta_1$ -adrenergicznym, przez co zwiększa się profil bezpieczeństwa tej grupy leków. Z drugiej strony swoistość wobec tego receptora jest zależna od dawki, przez co kardioselektywność nigdy nie jest całkowita<sup>4</sup>. Trzecia generacja leków  $\beta$ -blokerów charakteryzuje się różnorodnością mechanizmów działania, nie tylko poprzez blokowanie receptorów zarówno  $\alpha_1$ , jak i  $\beta_1$ , ale również stymulację receptorów  $\beta_2$ , syntezę tlenku azotu (NO), działanie naczyniorozszerzające, przeciwutleniające i przeciwzapalne<sup>1,3,5,6</sup>. Zatem sama przynależność do tej grupy leków nie może stanowić podstawy do ogólnej oceny wpływu  $\beta$ -adrenolityków na określone stany chorobowe. W każdym przypadku należy wziąć pod uwagę różne właściwości poszczególnych leków z tej grupy, jako cechy swoiste



dla danej substancji, zaś w wyborze terapii  $\beta$ -blokerem należy uwzględnić sytuacje szczególne, do których m.in. należą schorzenia obturacyjne dróg oddechowych obciążone wysokim ryzykiem działań niepożądanych<sup>11–13</sup>.

**Tabela.1.** Podział  $\beta$ -blokerów i ich właściwości<sup>7,10</sup>

Nazwa leku	Selektywność względem receptora $\beta_1/\beta_2$	ISA	Lipofilność	MSA	Działanie dodatkowe
<b>Nieselektywny antagonist receptoru <math>\beta</math>-adrenergicznego</b>					
Propranolol	0	0	Wysoka	++	N/A
Sotalol	0	0	Niska	0	Działanie przeciwarrytmiczne
Timolol	0	0	Wysoka	0	N/A
<b>Selektywny antagonist receptoru <math>\beta</math>-adrenergicznego</b>					
Atenolol	+	0	Niska	0	N/A
Betaxolol	++	0	Umiarkowana	0	N/A
Bisoprolol	++	0	Umiarkowana	0	N/A
Esmolol	++	0	Niska	0	N/A
Metoprolol	++	0	Wysoka	0	N/A
<b>Antagonista receptoru <math>\alpha_1</math> i <math>\beta</math>-adrenergicznego</b>					
Labetalol	+	0	Niska	0	Blokowanie receptora $\alpha_1$ -adrenergicznego, działanie wazodilatacyjne przez bezpośredni wpływ na receptory – $\beta_2$
Karwedilol	0	0	Umiarkowana	++	Blokowanie receptora $\alpha_1$ -adrenergicznego; działanie wazodilatacyjne
<b>Selektywny antagonist receptoru <math>\beta</math>-adrenergicznego z dodatkowymi właściwościami</b>					
Nebiwolol	+++	0	Umiarkowana	0	Wazodylatacja zależna od uwalniania NO ze śródbłonna naczyń

ISA (*intrinsic activity*) – wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna, MSA (*membrane stabilization activities*) – właściwości stabilizujące błonę wewnętrzną, N/A (*not applicable*) – nie dotyczy, NO (*nitric oxide*) – tlenek azotu

## $\beta$ -bloker w astmie

Astma to niejednorodna choroba ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Towarzyszą jej objawy ze strony układu oddechowego: świszczący oddech, duszność, ucisk w klatce piersiowej i kaszel oraz ograniczenie przepływu wydechowego o zmiennym nasileniu<sup>14</sup>. Obecność przewlekłych chorób współistniejących może pogarszać przebieg astmy. W jednym z badań oceniono, że astma, niezależnie od wieku, jest istotnie związana z chorobami sercowo-naczyniowymi (CVD, *cardiovascular disease*) i depresją. Ponadto zwrócono uwagę, że wraz ze wzrostem liczby chorób współistniejących, zwiększa się liczba nieplanowanych wizyt zarówno w warunkach ambulatoryjnych, jak i w ramach oddziału ratunkowego z powodu nasilenia objawów astmy<sup>15</sup>. Współistnienie CVD wiąże się z wdrożeniem odpowiedniego leczenia, a w niektórych sytuacjach klinicznych koniecznością terapii  $\beta$ -blokerami, z uwagi na ich korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, tj. zwolnienie częstości akcji serca (HR, *heart rate*), obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz poprawę funkcji lewej komory<sup>3,16–19</sup>. Z drugiej strony historycznie wykazano, że stosowanie  $\beta$ -adrenolityków wiąże się ze zwiększoną nadreaktywnością oskrzeli (AHR, *airway hyperresponsiveness*) i ograniczeniem przepływu powietrza nie tylko u chorych z rozpoznaną astmą, ale również w populacji ogólnej<sup>20–22</sup>. W przypadku osób z przewlekłą obturacją oskrzeli

konkurencyjne działanie wobec  $\beta_2$ -agonistów prowadzi do blokowania receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego, co może wiązać się z indukcją zaostrzeń astmy<sup>13,23</sup>. W tym kontekście w przeszłości astma stanowiła bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania  $\beta$ -blokerów<sup>24-26</sup>. Nowe generacje  $\beta$ -blokerów, charakteryzujące się wysoką kardioselektywnością, w dawkach terapeutycznych, również wywierają wpływ antagonistyczny wobec receptora  $\beta_2$ , jednakże o znacznie mniejszym nasileniu niż nieselektywne leki z tej grupy. W kolejnych badaniach nad wpływem  $\beta$ -blokerów na przebieg astmy o łagodnym i umiarkowanym przebiegu nie wykazano zwiększenia liczby zaostrzeń choroby obturacyjnej, zmniejszenia wartości spirometrycznych ani pogorszenia jakości życia chorych. Należy jednak podkreślić, że badanie obejmowało ludzi młodych (19,5 do 65,1 lat, mediana 40,1 lat) ze współistniejącą astmą o łagodnym i umiarkowanym przebiegu, zaś z badania wykluczono chorych z niedawnym zaostrzeniem choroby<sup>17</sup>. Powyższe obserwacje potwierdzono w innych badaniach. W metaanalizie randomizowanych badań oceniających wpływ ostrej ekspozycji na  $\beta$ -bloker u chorych z astmą wykazano, że selektywne leki z tej grupy (metoprolol, atenolol, bisporolol) powodowały zmniejszenie FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volume in one second*) średnio o 6,9%, bez istotnego wpływu na objawy astmy u tych chorych<sup>13</sup>. Ponadto zwrócono uwagę, że leczenie  $\beta$ -blokerem poprawia odpowiedź na inhalowany salbutamol, najprawdopodobniej przez mechanizm *up-regulation* i zwiększenie wrażliwości receptorów  $\beta_2$ . Odpowiedź ta nie była widoczna w przypadku kardioselektywnych  $\beta$ -blokerów z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną<sup>27</sup>.

Historycznie przewlekła niewydolność serca (CHF, *chronic heart failure*) stanowiła przeciwwskazanie do stosowania  $\beta$ -blokerów, przede wszystkim z uwagi na działanie inotropowo ujemne tej grupy leków. W toku dalszych badań nad wpływem  $\beta$ -blokerów na przebieg i rokowanie w CHF potwierdzono korzystne działanie tej grupy leków przy długotrwałym ich stosowaniu i obecnie stały się częścią terapii pierwszego rzutu w tej chorobie<sup>28</sup>. W oparciu o zmianę paradygmatu, w badaniu doświadczalnym Callaerts-Vegh Z. i wsp. z zastosowaniem mysiego modelu astmy, wykazano, że pojedynczy, szybki, 15-minutowy wlew dożylny  $\beta$ -blokera (nadolol, karwedilol) wiązał się ze zwiększeniem reaktywności oskrzeli, w przeciwieństwie do przewlekłej, 28-dniowej terapii. Według badaczy długotrwałe zastosowanie nadololu i karwedilolu powodowało zwiększenie ekspresji receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych, a tym samym zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli<sup>29</sup>. Dodatkowo w innym badaniu doświadczalnym stwierdzono, że przewlekłe podawanie  $\beta$ -blokera (nadolol) spowodowało zmniejszenie liczby limfocytów, eozynofiliów oraz cytokin prozapalnych (IL-13, IL-10, IL-5 i TGF- $\beta_1$ ) w popłuczynach oskrzelikowo-pęcherzykowych oraz komórek kubkowych odpowiedzialnych za produkcję śluzu<sup>30</sup>. Korzystne wyniki uzyskane z badań na modelu mysim astmy zapoczątkowały pilotażowe badanie z zastosowaniem  $\beta$ -blokerów w astmie. Do badania włączono 10 chorych obciążonych łagodną astmą, u których rozpoczęto terapię nadololem wraz ze stopniowym zwiększaniem dawki leku. Wyniki wykazały, że w grupie pacjentów stosujących wyższe dawki  $\beta$ -blokera (20–40 mg) obserwowano zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli wykazanej w spirometrycznej próbie z metacholiną. Zaś obserwowane w trakcie badania obniżenia wartości FEV<sub>1</sub> u niektórych chorych nie stanowiły przeciwwskazania do dalszej eskalacji dawki  $\beta$ -blokera<sup>31</sup>.

W aktualnych wytycznych astma nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do stosowania kardioselektywnych  $\beta$ -blokerów po uwzględnieniu oceny ryzyka i korzyści<sup>14</sup>. W przypadku osób, u których zastosowanie doustnego  $\beta$ -blokera wiąże się z korzyścią w procesie terapeutycznym, decyzja o włączeniu leczenia powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego przypadku, a leczenie powinno być rozpoczynane wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza specjalisty<sup>14</sup>.

## Nieselektywne $\beta$ -blokerzy w astmie

Nieselektywne  $\beta$ -adrenolityki są szeroko stosowane w praktyce klinicznej. Pomimo zalecanej szczególnej ostrożności w stosowaniu  $\beta$ -blokerów u osób z rozpoznaną astmą, badania wskazują, że 2,2% chorych na astmę otrzymuje w ciągu roku receptę z przepisanyimi  $\beta$ -adrenolitykami<sup>23</sup>. Ponadto kobietom częściej zalecano terapię nieselektywnym  $\beta$ -blokerem, co najprawdopodobniej związane jest z większą częstością występowania migreny, tyreotoksykozy i stanu przedrzucawkowego u płci żeńskiej<sup>23,32</sup>. W przeszłości wykazano, że nawet krótkotrwałe stosowanie propranololu powoduje nasilenie AHR i związaną z nią ostrą obturacją oskrzeli<sup>21,33–35</sup>. W patomechanizmie tej odpowiedzi uwzględniano kompetycyjne blokowanie receptora dla endogennych katecholamin i obniżenie podstawowej aktywności receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego<sup>34</sup>. Ponadto w badaniu Dorow i wsp. stwierdzono, że AHR po zastosowanym propranololu była znamienne wyższa, w porównaniu z metoprololem i pindololem, przy czym dwa ostatnie miały wyniki podobne do placebo<sup>36</sup>. W badaniach prowadzonych na mysim modelu astmy wykazano, że szybka ekspozycja na nadolol istotnie wpływała na nasilenie AHR, podczas gdy przewlekłe jego stosowanie nie tylko zmniejszało nadreaktywność, ale również wykazało działanie przeciwzapalne<sup>30</sup>. Kontynuując badania z zastosowaniem nadololu u osób z rozpoznaną astmą, przewlekła terapia tym  $\beta$ -blokerem nie tylko zmniejszała AHR, ale również obserwowano odwracalny efekt po zastosowanym salbutamolu na obturację wywołaną metacholiną<sup>31,37</sup>. W innym randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo stwierdzono, że u chorych na łagodną i umiarkowaną astmę leczonych wziewnymi glikokortykosteroidami stopniowe zwiększanie dawki i długotrwała terapia propranololem nie tylko nie wpływała znacząco na AHR w teście z metacholiną i histaminą, ale również na kontrolę astmy i jakość życia badanych pacjentów. Jednak skuteczność wziewnego  $\beta$ -mimetyku na odwracalność obturacji u badanych chorych była tylko częściowa<sup>38</sup>. W dalszej analizie *post hoc* stwierdzono, że w grupie pacjentów leczonych glikokortykosteroidami oraz tiotropium leczenie doraźne propranololem nie korelowało z pogorszeniem wartości spirometrycznych, jak również stopniem kontroli astmy<sup>39</sup>. Przeciwnie wyniki przedstawiono w metaanalizie badań kontrolowanych placebo dotyczących ostrej ekspozycji na  $\beta$ -blokerzy. Zastosowanie nieselektywnych  $\beta$ -blokerów u 11,1% chorych obciążonych astmą wiązało się ze średnim zmniejszeniem FEV<sub>1</sub> o 10,2%, a co piąty badany wykazał osłabioną odpowiedź na leczenie wziewne  $\beta_2$ -agonistą. W analizie zwrócono uwagę na niejednorodność wyników pomiędzy poszczególnymi nieselektywnymi  $\beta$ -blokerami. W porównaniu z placebo ostra ekspozycja na propranolol korelowała z istotnym obniżeniem FEV<sub>1</sub> w badaniach czynnościowych płuc (różnica -17%), zaś labetalol nie wpływał znacząco na wartości spirometryczne (różnica -2,7%)<sup>13</sup>. Kontynuując badania, Morales i wsp. wykazał, że zarówno ostra ekspozycja na małe i średnie dawki, a także przewlekła terapia wysokimi dawkami  $\beta$ -blokerów, zwiększa częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń astmy u chorych dodatkowo obciążonych CVD. Podobnych wyników nie obserwowano podczas długotrwałej terapii niskimi dawkami nieselektywnego  $\beta$ -blokera<sup>40</sup>. Podsumowując, ostra ekspozycja na nieselektywne  $\beta$ -blokerzy wiąże się z wyższym ryzykiem zaostrzenia astmy. Tylko w wąskiej, wyselekcjonowanej grupie chorych na astmę można uzyskać tolerancję na nieselektywne  $\beta$ -adrenolityki, zaś ryzyko z nimi związane przeważa nad potencjalnymi korzyściami. Ponadto niektóre opisy przypadków sugerują również zaostrzenia zagrażające życiu po zastosowanym nieselektywnym blokerem receptora  $\beta$ -adrenergicznego<sup>41–43</sup>.

## Wpływ miejscowego stosowania $\beta$ -blokerów na przebieg astmy

Jaskra jest przewlekłą postępującą neuropatią wzrokową, a jedyną sprawdzoną metodą leczenia tej choroby jest obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Leczenie pierwszego wyboru stanowi terapia miejscowa charakteryzująca się dużą skutecznością przy małej częstości występowania działań niepożądanych<sup>44,45</sup>. Mechanizm działania  $\beta$ -blokerów w leczeniu jaskry opiera się na zmniejszeniu wytwarzania cieczy wodnistej przez ciało rzęskowe<sup>46</sup>. Wchłanianie ogólnoustrojowe leków miejscowych zachodzi poprzez układ nosowo-łzowy lub spojówkę z ominięciem metabolizmu pierwszego przejścia<sup>47</sup>. Niepożądane działania ogólnoustrojowe ograniczają jednak szerokie stosowanie tej grupy leków. W jednym z badań oceniono wpływ miejscowych  $\beta$ -blokerów na czynność układu oddechowego oraz układ sercowo-naczyniowy u osób obciążonych astmą. Wykazano, że miejscowe stosowanie  $\beta$ -blokerów wiązało się nie tylko ze zmniejszeniem HR, ale również z istotnym skurczem oskrzeli (11,4% dla tymololu; 7% karteolu; 15,1% dla metipranololem), co miało odzwierciedlenie w zaleceniach ograniczających stosowanie tej grupy leków wśród chorych obciążonych astmą<sup>48</sup>. Ponadto przewlekłe, miejscowe leczenie przeciwjaskrowe  $\beta$ -blokerem kardioselektywnym (betaksolol) i nieselektywnym (tymolol) u osób z rozpoznaną chorobą obturacyjną płuc koreluje ze wzrostem częstości pobytów szpitalnych oraz wydłużeniem hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby obturacyjnej<sup>49</sup>. Morales i wsp. wykazali, że pomimo niekorzystnego wpływu miejscowych  $\beta$ -blokerów u chorych obciążonych astmą, nadal są powszechnie stosowane w leczeniu jaskry w badanej próbie chorych. Ponadto w metaanalizie wskazano, że częściej przepisywane były nieselektywne leki miejscowe, zaś ostra ekspozycja na tę grupę leków istotnie korelowała ze względną częstością umiarkowanych zaostrzeń astmy, jak również z nasileniem obturacji oskrzeli w badaniu czynnościowym płuc (spadek o  $\geq 20\%$  u ponad 30% badanych). Podobnych wyników nie stwierdzono, gdy stosowany był kardioselektywny  $\beta$ -bloker<sup>50</sup>. Biorąc pod uwagę opublikowane wyniki badań, ekspozycja na nieselektywne  $\beta$ -blokery w leczeniu miejscowym wiąże się nie tylko z istotnym pogorszeniem parametrów wentylacji płuc, ale również wpływa negatywnie na kontrolę astmy, a przez to nie powinny być stosowane u chorych ze współistnieniem astmy i jaskry. Ponadto profil bezpieczeństwa selektywnych, miejscowych  $\beta$ -blokerów wydaje się korzystniejszy dla chorych z rozpoznaną chorobą obturacyjną.

## $\beta$ -blokery w POChP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnym, przewlekłym schorzeniem dróg oddechowych charakteryzującym się ograniczeniem przepływu powietrza oraz związanym z tym brakiem odwracalności obturacji w badaniu spirometrycznym<sup>51</sup>. Odwracalność tradycyjnie definiuje się jako poprawę o  $>12\%$  lub wzrost o 200 ml wartości FEV<sub>1</sub>, a w przypadku POChP za opisaną, klinicznie istotną zmianę FEV<sub>1</sub> uznano 100 ml i 5–10% względem wartości wyjściowej<sup>52</sup>. Według *World Health Organization* (WHO) POChP stanowi trzecią przyczynę zgonów na świecie, a także jest jedną z ważniejszych przyczyn niepełnosprawności<sup>53,54</sup>. W patomechanizmie POChP stwierdza się nie tylko lokalny, przewlekły stan zapalny, ale również zapalenie ogólnoustrojowe, które wydaje się być kluczową determinantą rozwoju śródplonkowej dysfunkcji w obrębie zarówno płucnego, jak i systemowego układu krążenia<sup>55,56</sup>. To systemowe zapalenie, występujące w POChP, również wpływa na stan „prokoagulacyjny”<sup>57–59</sup>. Choroby współistniejące są powszechne wśród chorych na POChP, przy czym 39% chorych ma co najmniej dwa schorzenia towarzyszące<sup>60</sup>. Najczęstsze choroby współistniejące z POChP wymieniono w tabeli 2.

**Tabela 2.** Najczęstsze choroby współistniejące z POChP<sup>61</sup>

Częste choroby współistniejące z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc
Choroby układu krążenia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie tętnicze</li> <li>• Choroba wieńcowa</li> <li>• Niewydolność serca</li> <li>• Nadciśnienie płucne</li> <li>• Choroba naczyń obwodowych</li> <li>• Choroba naczyń mózgowych</li> </ul>
Zaburzenia funkcji mięśni szkieletowych i utrata masy mięśniowej
Osteoporoza, osteopenia lub choroba zwyrodnieniowa stawów
Zaburzenia psychiczne <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresja</li> <li>• Niepokój</li> </ul>
Zaburzenia funkcji poznawczych
Niedokrwistość
Obturacyjny bezdech senny
Cukrzyca/zespół metaboliczny
Niewydolność nerek
Refluks żołądkowo-przełykowy
Rak płuca
Infekcje

Przewlekła CVD jest częstym współistniejącym z POChP schorzeniem, a wspólny mianownik stanowi palenie tytoniu<sup>62,63</sup>. I odwrotnie, POChP stanowi udokumentowany czynnik ryzyka zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezależny od innych wieńcowych czynników ryzyka, takich jak: palenie tytoniu, stężenie cholesterolu, nadciśnienie tętnicze i wskaźnik masy ciała<sup>64</sup>. Podobieństwo objawów klinicznych i czynników ryzyka przekłada się również na częstość współwystępowania HF i POChP, a tym samym może być przyczyną trudności w różnicowaniu obu tych jednostek oraz ich niedoszacowania<sup>66</sup>. Silne powiązanie obu tych chorób przewlekłych wyjaśniają wspólne czynniki ryzyka, ogólnoustrojowe zapalenie oraz czynniki genetyczne, co ostatecznie zostało sformułowane w raporcie grupy roboczej *American Thoracic Society* (ATS) oraz *European Respiratory Society* (ERS), w którym POChP uznano za płucną składową „wielochorobowości” (*multiborbidity*)<sup>67</sup>.

W przeszłości  $\beta$ -adrenolityki nie były stosowane u chorych obciążonych POChP, ponieważ uważano, że zwiększają ryzyko zaostrzenia, wpływając na zmniejszenie parametrów wentylacji płuc oraz nasilenie oporu w drogach oddechowych<sup>22,68,69</sup>. Badania wskazywały również na pogorszenie czynności płuc i wystąpienie świszczącego oddechu zarówno po zastosowanym nieselektywnych  $\beta$ -blokerów (propranolol), jak i podczas leczenia kardioselektywnym metoprololem<sup>70</sup>. Wartym podkreślenia jest problem nakładania się POChP i astmy. Szacuje się, że ok. 30% chorych na POChP może mieć współtowarzyszącą astmę, co może przekładać się na duże ryzyko obturacji po zastosowanych  $\beta$ -blokerach<sup>71</sup>.

$\beta$ -blokerzy mają udowodniony pozytywny wpływ na zachorowalność i śmiertelność u chorych na HF oraz u pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego. Niemniej obawy związane z pogorszeniem czynności płuc oraz ryzykiem zaostrzenia choroby obturacyjnej są przyczyną ich niedostatecznego wykorzystania u chorych na POChP, pomimo współistniejącej CVD<sup>72-75</sup>.  $\beta$ -blokerzy mają udowodniony efekt ochronny dla układu sercowo-naczyniowego, zaś przyczyną wielu zaostrzeń POChP mogą być incydenty sercowo-naczyniowe. Hipotetycznie  $\beta$ -blokerzy mogą mieć również korzystne działanie na epizody zaostrzeń POChP spowodowane czynnikami pozasercowymi.

W badaniu na mysim modelu choroby obturacyjnej długotrwałe podawanie  $\beta$ -blokerów wiązało się z 7–8-krotnym wzrostem gęstości  $\beta$ -adrenoreceptora w obrębie układu oddechowego, a ich nadekspresja może z kolei zmniejszyć ryzyko wystąpienia zwężenia oskrzeli<sup>29,76</sup>. Przewlekłe podawanie  $\beta$ -adrenolityków może również zmniejszać zapalenie dróg oddechowych, a także działać hamująco na wytwarzanie śluzu w drogach oddechowych<sup>30</sup>. Ponadto niektóre selektywne  $\beta$ -blokery mogą modulować uwalnianie tlenu azotu, co powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych i poprawę hemodynamiki płuc<sup>77</sup>. Warto również zaznaczyć, że  $\beta$ -blokery zmniejszają spoczynkową tachykardię, która jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu chorych na POChP<sup>78</sup>. Dodatkowo mogą łagodzić przebieg zaburzeń rytmu serca oraz zmniejszają ryzyko niedokrwienia mięśnia sercowego poprzez redukcję potencjału arytmogennego  $\beta_2$ -mimetyków w okresie zaostrzeń POChP, które związane są ze zwiększoną częstotliwością ich przyjmowania<sup>80</sup>. Istnieją również dowody na to, że POChP koreluje z przyspieszoną miażdżycą tętnic, większą częstością subklinicznej choroby wieńcowej i dysfunkcji serca<sup>64</sup>. Zatem  $\beta$ -adrenolityki mogą mieć potencjalnie korzystne działanie u chorych na POChP, nawet przy nieobecności wyraźnych wskazań sercowych do ich stosowania.

W kilku retrospektywnych badaniach obserwacyjnych nie wykazano wpływu  $\beta$ -blokerów na częstość zaostrzeń POChP oraz nie udowodniono interakcji pomiędzy terapią  $\beta$ -blokerem a zmianą parametrów wentylacji płuc podczas leczenia wziewnym  $\beta_2$ -mimetykiem<sup>81–83</sup>. Ponadto Maltais i wsp. w analizie *post hoc* badania III fazy TONADO wykazali, że  $\beta$ -blokery stosowane u chorych na POChP nie zmniejszyły korzyści płynących z długotrwałego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela, nie pogorszyły wyjściowych parametrów czynnościowych płuc, a także nie wpłynęły niekorzystnie na jakość życia pacjentów, ocenianą za pomocą kwestionariusza Szpitala św. Jerzego (SGRQ)<sup>84</sup>. Wyniki licznych badań retrospektywnych sugerują nawet, że stosowanie  $\beta$ -blokerów u chorych na POChP wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności ogólnej oraz zmniejszeniem ryzyka zgonu z powodu ciężkiego zaostrzenia POChP w trakcie hospitalizacji<sup>73,85–91</sup>. Niektórzy autorzy sugerują jednak, że u chorych na ciężką postać POChP w trakcie domowej terapii tlenem z powodu przewlekłej niewydolności oddechowej stosowanie  $\beta$ -blokerów może wiązać się ze zwiększoną śmiertelnością<sup>92</sup>. W interpretacji uzyskanych danych z powyższego prospektywnego badania uwzględniono wpływ chronicznego niedotlenienia będącego znanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego<sup>93</sup>.

Liczne badania wskazują również, że stosowanie  $\beta$ -blokerów wiąże się z redukcją częstości zaostrzeń choroby obturacyjnej, przy czym takiej zależności nie stwierdzono w przypadku innych leków stosowanych w CVD, co może sugerować unikalność działania  $\beta$ -blokerów w zaostrzeniach POChP związanej z przynależności grupowej<sup>87,89,94–96,97</sup>. Na podstawie tych danych aktualna strategia leczenia POChP według GOLD wskazuje, że  $\beta$ -blokery powinny być zalecane u chorych na POChP, w tym również jej ciężką postać, jeśli istnieją wskazania ze strony układu sercowo-naczyniowego<sup>51</sup>. W interpretacji opublikowanych dotychczasowych badań należy uwzględnić fakt, iż w głównej mierze były to retrospektywne, obserwacyjne badania i obejmowały głównie pacjentów ze znanymi wskazaniami kardiologicznymi dla stosowania  $\beta$ -blokerów. Brakuje danych na temat możliwego korzystnego działania leków tej grupy u chorych na POChP, u których CVD nie została dotychczas zdiagnozowana.

Dla obiektywizacji dotychczasowych wyników niedawno opublikowano pierwsze, prospektywne, randomizowane, kontrolowane placebo badanie BLOCK COPD, oceniające wpływ  $\beta$ -blokerów (metoprolol) w zapobieganiu zaostrzeniom POChP<sup>98</sup>. Badanie obejmowało chorych bez współistniejących wskazań do stosowania  $\beta$ -blokerów. Nie wykazano istotnej różnicy w czasie do pierwszego zaostrzenia POChP (202 dni dla grupy badanych z zastosowanym metoprololem vs 222 dni dla grupy z placebo) oraz w ogólnym wskaźniku zaostrzeń. Jednak w grupie pacjentów otrzymujących metoprolol udokumentowano większe ryzyko ciężkiego zaostrzenia wymagającego hospitalizacji, w tym zagrażającego życiu z koniecznością zastosowania wentylacji mechanicznej. Ponadto chorzy otrzymujący metoprolol podawali większe nasilenie duszności. Stwierdzono również więcej

zgonów w grupie badanych z metoprololem niż w grupie placebo (11 vs 5). Uzyskane wyniki oraz analiza bezpieczeństwa badania stały się podstawą do przedwczesnego jego zakończenia. W interpretacji wyników tego badania należy podkreślić, że zastosowano  $\beta$ -bloker pomimo braku udokumentowanych wskazań u pacjentów wysokiego ryzyka z ciężką POChP, umiarkowaną i ciężką obturacją w badaniu spirometrycznym, jak również z wysokim ryzykiem ciężkich zaostrzeń, takich jak: przebyte zaostrzenie choroby obturacyjnej w ostatnim roku, przewlekła niewydolność oddechowa wymagająca leczenia tlenem. Zatem zgodnie z aktualnymi rekomendacjami GOLD wyniki tego badania nie powinny negatywnie wpływać na stosowanie  $\beta$ -blokerów u chorych na POChP, u których występują wskazania sercowo-naczyniowe. Przy czym sugeruje się, aby dokonać analizy korzyści i ryzyka u chorych na ciężką postać POChP oraz z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkiego zaostrzenia<sup>99</sup>.

Aktualnie toczy się co najmniej kilka badań, które przybliżą problem bezpieczeństwa stosowania  $\beta$ -blokerów (zarówno selektywnych, jak i nieselektywnych) w leczeniu chorych na POChP. Niezwykle interesujące wydaje się wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie prowadzone w Australii i Nowej Zelandii (NCT03917914), oceniające wpływ bisoprololu na ostre zdarzenia oddechowe i sercowe w POChP oraz zarejestrowane badanie Taniguchi i wsp. dotyczące wpływu bisoprololu na zaostrzenia choroby obturacyjnej<sup>100</sup>.

## PIŚMIENNICTWO

1. Frishman WH, Saunders E.  $\beta$ -Adrenergic blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:649–653.
2. Johnson M. Molecular mechanisms of beta(2)-adrenergic receptor function, response, and regulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:18–24.
3. Ripley TL, Saseen JJ.  $\beta$ -blockers: a review of their pharmacological and physiological diversity in hypertension. *Ann Pharmacother*. 2014;48:723–733.
4. Pascual I, Moris C, Beta-Blockers AP. Calcium channel blockers: first line agents. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30:357–365.
5. Rosa GM, Meliota G, Brunelli C, Ferrero S. Pharmacokinetic drug evaluation of bucindolol for the treatment of atrial fibrillation in heart failure patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13:473–481.
6. Cicero AFG, Kuwabara M, Borghi C. A critical review of nebivolol and its fixed-dose combinations in the treatment of hypertension. *Drugs*. 2018;78:1783–1790.
7. Sica DA, Black HR. Pharmacologic considerations in the positioning of beta-blockers in antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rep*. 2008;10:330–335.
8. Stafylas PC, Sarafidis PA. Carvedilol in hypertension treatment. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:23–30.
9. Afonso RA, Patarrao RS, Macedo MP, et al. Carvedilol action is dependent on endogenous production of nitric oxide. *Am J Hypertens*. 2006;19:419–425.
10. Manrique C1, Giles TD, Ferdinand KC, Sowers JR. Realities of newer beta-blockers for the management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11:369–375.
11. Gorre F, Vandekerckhove H. Beta-blockers: focus on mechanism of action. Which beta-blocker, when and why? *Acta Cardiol*. 2010;65:565–570.
12. Mann SJ. Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11:54–65.
13. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, et al. Adverse respiratory effect of acute  $\beta$ -blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2014;145:779–786.
14. GINA Reports. Global Initiative for Asthma - GINA. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports>.
15. Steppuhn H, Langen U, Keil T, et al. Chronic disease co-morbidity of asthma and unscheduled asthma care among adults: results of the national telephone health interview survey German Health Update (GEDA) 2009 and 2010. *Prim Care Respir J*. 2014;23:22–29.
16. Hamer J, Grandjean T, Melendez L, et al. Effect of propranolol (Inderal) in angina pectoris: preliminary report. *Br Med J*. 1964;2:720–723.
17. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;4:CD002992.

18. Aronow WS. Current treatment of heart failure with reduction of left ventricular ejection fraction. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9:1619–1631.
19. Pité H, Da Cruz MB, Morais-Almeida M. Obstructive lung diseases and beta-blockers: where do we stand? *Eur J Intern Med*. 2016;34:e32–e33.
20. McNeill RS, Ingram CG. Effect of propranolol on ventilatory function. *Am J Cardiol*. 1966;18:473–475.
21. Foresi A, Chetta A, Corbo GM, et al. Provocative dose and dose-response curve to inhaled propranolol in asthmatic patients with bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Chest*. 1987;92:455–459.
22. Loth DW, Brusselle GG, Lahousse L, et al.  $\beta$ -adrenoceptor blockers and pulmonary function in the general population: the Rotterdam Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77:190–200.
23. Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, et al. Prescribing of  $\beta$ -adrenoceptor antagonists in asthma: an observational study. *Thorax*. 2011;66:502–507.
24. National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2007 Aug. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232>.
25. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25:1341–1362.
26. Tattersfield AE. Respiratory function in the elderly and the effects of beta blockade. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1991;6:1229–1232.
27. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2002;137:715–725.
28. Lechat P, Packer M, Chalon S, et al. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation*. 1998;98:1184–1191.
29. Callaerts-Vegh Z, Evans KL, Dudekula N, et al. Effects of acute and chronic administration of beta-adrenoceptor ligands on airway function in a murine model of asthma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:4948–4953.
30. Nguyen LP, Omoluabi O, Parra S, et al. Chronic exposure to beta-blockers attenuates inflammation and mucin content in a murine asthma model. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008;38:256–262.
31. Hanania NA, Singh S, El-Wali R, et al. The safety and effects of the beta-blocker, nadolol, in mild asthma: an open-label pilot study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21:134–141.
32. Kuipers E, Wensing M, De Smet PAGM, et al. Considerations of prescribers and pharmacists for the use of non-selective  $\beta$ -blockers in asthma and COPD patients: an explorative study. *J Eval Clin Pract*. 2018;24:396–402.
33. Varella A, Parrella R, Pelaia G, et al. Effects of non-bronchoconstrictive doses of inhaled propranolol on airway responsiveness to methacholine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:99–104.
34. Bond RA, Spina D, Parra S, et al. Getting to the heart of asthma: can 'beta blockers' be useful to treat asthma? *Pharmacol Ther*. 2007;115:360–374.
35. Okayama M, Yafuso N, Nogami H, et al. A new method of inhalation challenge with propranolol: comparison with methacholine-induced bronchoconstriction and role of vagal nerve activity. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80:291–299.
36. Dorow P. Effects of beta-adrenoceptor blockade on carbohydrate metabolism during exercise—comparison of pindolol and metoprolol. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;13:429S–430S.
37. Hanania NA, Mannava B, Franklin AE, et al. Response to salbutamol in patients with mild asthma treated with nadolol. *Eur Respir J*. 2010;36:963–965.
38. Williamson PA, Anderson WJ, et al. Randomized placebo-controlled trial to evaluate chronic dosing effects of propranolol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1308–1314.
39. Short PM, Anderson WJ, Williamson PA, et al. Effects of intravenous and oral  $\beta$ -blockade in persistent asthmatics controlled on inhaled corticosteroids. *Heart*. 2014;100:219–223.
40. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, et al. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Med*. 2017;15:18.
41. Williams IP, Millard FJ. Severe asthma after inadvertent ingestion of oxprenolol. *Thorax*. 1980;35:160.
42. Raine JM, Palazzo MG, Kerr JH, Sleight P. Near-fatal bronchospasm after oral nadolol in a young asthmatic and response to ventilation with halothane. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282:548–549.
43. Schwartz S, Davies S, Juers JA. Life-threatening cold and exercise-induced asthma potentiated by administration of propranolol. *Chest*. 1980;78:100–101.
44. Quaranta L, Gandolfo F, Turano R, et al. Effects of topical hypotensive drugs on circadian IOP, blood pressure, and calculated diastolic ocular perfusion pressure in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:4226–4231.
45. Inoue K. Managing adverse effects of glaucoma medications. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:903–913.
46. Frishman WH, Fuksbrumer MS, Tannenbaum M. Topical ophthalmic beta-adrenergic blockade for the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *J Clin Pharmacol*. 1994;34:795–803.
47. Korte J-M, Kaila T, Saari KM. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240:430–435.



48. Le Jeune CL, Hugues FC, Dufier JL, et al. Bronchial and cardiovascular effects of ocular topical B-antagonists in asthmatic subjects: comparison of timolol, carteolol, and metipranolol. *J Clin Pharmacol.* 1989;29:97–101.
49. Kaiserman I, Fendyur A, Vinker S. Topical beta blockers in asthmatic patients-is it safe? *Curr Eye Res.* 2009;34:517–522.
50. Morales DR, Dreischulte T, Lipworth BJ, et al. Respiratory effect of beta-blocker eye drops in asthma: population-based study and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82:814–822.
51. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2021 report.
52. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al, American Thoracic Society; European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J.* 2008;31:416–469.
53. GBD 2016 Causes of Death Collaborators, Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390:1151–1210.
54. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388:1603–1658.
55. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol.* 1998;274:L908–L913.
56. Barr RG, Mesia-Vela S, Austin JH, et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1200–1207.
57. Kaczmarek P, Sladek K, Stepień E, et al. Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Beneficial effects of simvastatin treatment. *Thromb Haemost.* 2009;102:1176–1182.
58. Vaidyula VR, Criner GJ, Grabianowski C, et al. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Res.* 2009;124:259–261.
59. Sabit R, Thomas P, Shale DJ, et al. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD. *Chest.* 2010;138:47–51.
60. Schneider KM, O'Donnell BE, Dean D. Prevalence of multiple chronic conditions in the United States' Medicare population. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:82.
61. Franssen, FM, Rochester, CL. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: Do they matter? *Eur Respir Rev.* 2014;23:131–141.
62. Soriano JB1, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest.* 2005;128:2099–2107.
63. Fabbri LM1, Luppi F, Beghè B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2008;31:204–212.
64. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:8–11.
65. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:171–180.
66. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:685–691.
67. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur Respir J.* 2015;45:879–905.
68. Chester EH, Schwartz HJ, Fleming GM. Adverse effect of propranolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease. *Chest.* 1981;79:540–544.
69. Macdonald AG, Ingram CG, McNeill RS. The effect of propranolol on airway resistance. *Br J Anaesth.* 1967;39:919–926.
70. Clague HW, Ahmad D, Carruthers SG. Influence of cardioselectivity and respiratory disease on pulmonary responsiveness to beta-blockade. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;27:517–523.
71. Kumbhare S, Pleasants R, Ohar JA, Strange C. Characteristics and Prevalence of Asthma/Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap in the United States. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13:803–810.
72. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA.* 2000;283:1295–1302.
73. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:489–497.
74. Parkin L, Quon J, Sharples K, et al. Underuse of beta-blockers by patients with COPD and co-morbid acute coronary syndrome: a nationwide follow-up study in New Zealand. *Respirology.* 2019;25:173–182.
75. Egred M, Shaw S, Mohammad B, Waitt P, Rodrigues E. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM.* 2005;98:493–497.

76. McGraw DW, Forbes SL, Mak JC, et al. Transgenic overexpression of beta(2)-adrenergic receptors in airway epithelial cells decreases bronchoconstriction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;279:L379–389.
77. Dal Negro R. Pulmonary effects of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009;3:329–334.
78. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:621–627.
79. Bhatt SP, Nanda S, Kintzer JS. Arrhythmias as trigger for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2012;106:1134–1138.
80. Au DH, Curtis JR, Every NR, et al. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest*. 2002;121:846–851.
81. Angeloni E, Melina G, Roscitano A, et al.  $\beta$ -Blockers improve survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:525–532.
82. Duffy S, Marron R, Voelker H, et al. Effect of beta-blockers on exacerbation rate and lung function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res*. 2017;18:124.
83. Dransfield MT, McAllister DA, Anderson JA, et al.  $\beta$ -Blocker Therapy and Clinical Outcomes in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. An Observational Substudy of SUMMIT. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15:608–614.
84. Maltais F, Buhl R, Koch A, et al.  $\beta$ -blockers in COPD: a cohort study from the TONADO Research Group. *Chest*. 2018;153:1315–1325.
85. Chen J, Radford MJ, Wang Y, et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1950–1956.
86. Au DH, Bryson CL, Fan VS, et al. Beta-blockers as single-agent therapy for hypertension and the risk of mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2004;117:925–931.
87. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2010;170:880–887.
88. van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:695–700.
89. Short PM, Lipworth SI, Elder DH, et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2011;342:d2549.
90. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, et al. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2008;63:301–305.
91. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, et al. Association between beta-blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax*. 2012;67:977–984.
92. Ekstrom MP, Hermansson AB, Strom KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:715–720.
93. Theofilogiannakos EK, Anogeianaki A, Tsekoura P, et al. Arrhythmogenesis in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9:89–93.
94. Farland MZ, Peters CJ, Williams JD, et al. beta-Blocker use and incidence of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Ann Pharmacother*. 2013;47:651–656.
95. Brooks TW, Creekmore FM, Young DC, et al. Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2007;27:684–690.
96. Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, Chen Y. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9:e113048.
97. Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, et al.  $\beta$ -blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations *Thorax*. 2016;71:8–14.
98. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al. Metoprolol for the prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2019;381:2304–2314.
99. Wade C, Wells M, Practical Recommendations for the Use of Beta-Blockers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Expert Rev Respir Med*. 2020;19:1–8.
100. Taniguchi A, Miyahara N, Oda N, et al. Protective effects of bisoprolol against acute exacerbations in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Med Okayama*. 2017;71:453–457.

# Wpływ leków oddziałujących na układ renina-angiotensyna-aldosteron i na układ oddechowy

Jan Romantowski, Marcin Wirtwein, Ivan Kocić

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

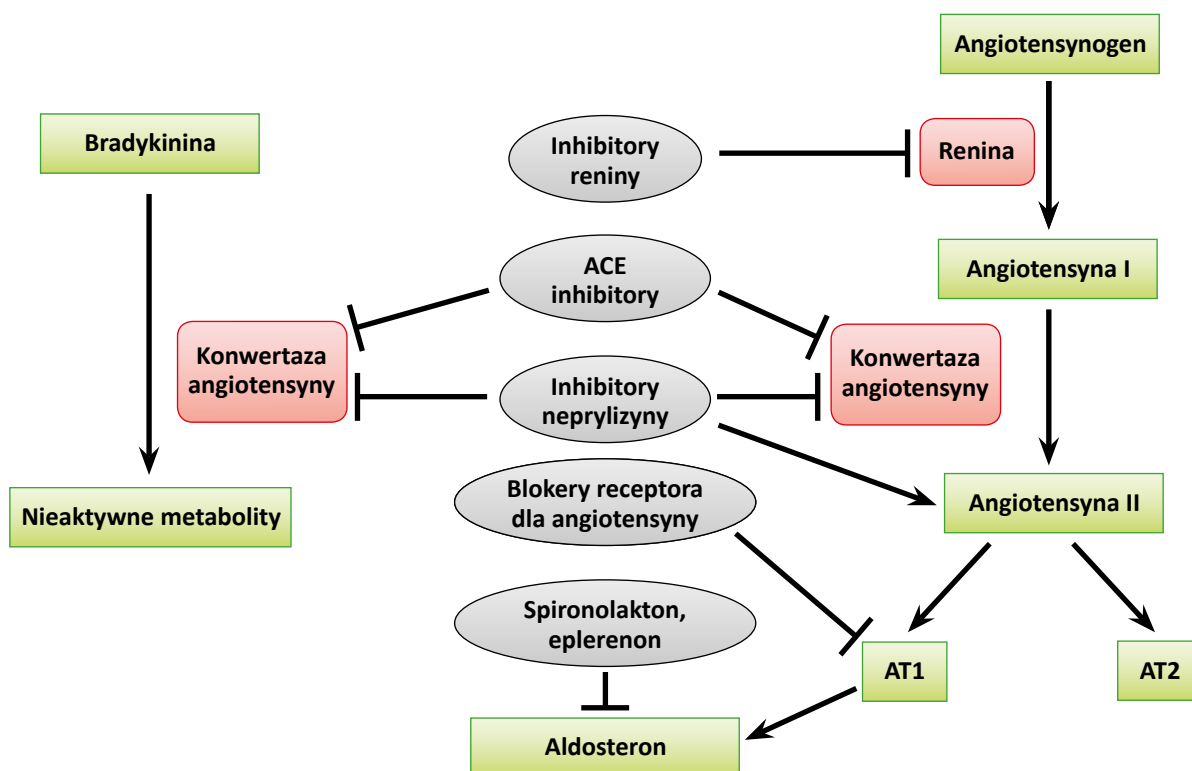
- Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) ze strony układu oddechowego należą kaszel i obrzęk naczynioruchowy, które stanowią wskazanie do odstawienia tych leków
- ACEI mogą wywierać efekt ochronny w śródmiąższowym włóknieniu płuc w przebiegu chemo- i radioterapii
- Związek ACEI z infekcją SARS-CoV-2 pozostaje niepewny, dlatego nie zaleca się przerywania leczenia nadciśnienia tętniczego ACEI w czasach pandemii COVID-19
- Blokery receptora dla angiotensyny II rzadko powodują działania niepożądane ze strony układu oddechowego

## Wprowadzenie

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*) jest znany już od XIX wieku<sup>1</sup>. Zespół Tigerstedt i Bergman podczas badań przeprowadzonych na nerkach królików wykrył białkową substancję – angiotensynę II – która podana dożylnie silnie podnosiła ciśnienie tętnicze, nie wpływając istotnie na częstość rytmu serca (HR, *heart rate*). W ciągu następujących 60 lat opisano kolejne komponenty układu<sup>2</sup>. Z punktu widzenia farmakoterapii jest to jeden z najistotniejszych układów hormonalnych, będący punktem uchwytu dla leków przyjmowanych przez ponad 50% pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*)<sup>3</sup>. Jeszcze w latach 60. XX wieku upatrywano roli układu głównie w utrzymywaniu równowagi elektrolitowej, dziś wiemy, że jego działanie jest znacznie szersze, z możliwym oddziaływaniem na układ oddechowy.

## Inhibitory konwertazy angiotensyny

Większość działań niepożądanych inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) wynika z podwójnej roli konwertazy angiotensyny (zwanej także kininazą II), która nie tylko powoduje powstanie aktywnej angiotensyny II, ale także rozkłada bradykininę i substancję P do nieaktywnych metabolitów<sup>4</sup>. U osób, które posiadają metaboliczny defekt kininazy I i aminopeptydazy, również rozkładających bradykininę, po zastosowaniu ACEI dochodzi do gwałtownego wzrostu stężenia bradykininy i substancji P (rycina 1).



**Rycina 1.** Leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Ponadto konwertaza angiotensyny jest obecna w relatywnie dużych stężeniach w mięszu płucnym, co tłumaczy miejscowy wzrost bradykininy w trakcie leczenia ACEI<sup>5</sup>.

Najczęstszym działaniem niepożądanym ACEI ze strony układu oddechowego jest kaszel. Szacuje się, że dotyczy on nawet 20% chorych i jest bezpośrednią przyczyną odstawienia leku u co czwartego pacjenta<sup>6,7</sup>. Należy przy tym zauważyć, iż kaszel jest częstym objawem i występuje nawet u 10% osób z grupy kontrolnej. Mechanizm jego powstawania nie został w pełni poznany, jednak uważa się, że zwiększone stężenie bradykininy, oddziałując przez receptory bradykininy typu 2 (B2R), pobudza zakończenia nerwów C obecne w oskrzelach. Stwierdza się wówczas nadmierny odruch kaszlowy przypominający klinicznie suchy kaszel w przebiegu astmatycznej nadreaktywności oskrzeli. Kaszel wywołany przez ACEI nie naśladuje jednak typowych objawów astmy. Packard i wsp. poddali analizie liczne doniesienia naukowe i badania kliniczne dotyczące stosowania ACEI w astmie<sup>8</sup>. Zgodnie z hipotezą częstotliwość suchego kaszlu była istotnie często raportowana, jednak nie stwierdzono wpływu tych leków na wyniki badań czynnościowych płuc czy innych objawów astmy. Curtis i wsp. przeprowadzili kontrolowane placebo badanie nad wpływem ACEI na chorych obciążonych przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Wyniki badań czynnościowych i jakości życia były porównywalne między obiema grupami, a ciśnienie tętnicze krwi w grupie przyjmującej *verum* – niższe. Niemniej stwierdzono gorszą odpowiedź pacjentów le-

czonych substancją aktywną na rehabilitację, a także mniejszą codzienną aktywność. Mechanizm stojący za tym pogorszeniem pozostaje nieznanym<sup>9</sup>.

Obrzęk naczynioruchowy występuje u około 2,2% pacjentów leczonych ACEI<sup>10</sup>. Występujące w nadmiarze bradykinina i substancja P poprzez receptory odpowiednio B2R i NK1, zwiększone uwalnianie prostaglandyn i tlenku azotu rozszerzają naczynia, głównie żyłki postkapilarne. Wskutek tych zmian dochodzi do zwiększenia ciśnienia w naczyniach włosowatych i przesiędków do tkanek miękkich. Klinicznie manifestuje się zlokalizowanym, dobrze odgraniczonym, często niesymetrycznym obrzękiem tkanki podskórnej. Zazwyczaj nie towarzyszy mu świąd ani zmiany rumieniowe (co odróżnia go od obrzęku histaminowego w przebiegu pokrzywki). Oprócz tkanki podskórnej lokalizuje się także w błonie podśluzowej przewodu pokarmowego, górnych dróg oddechowych i narządów płciowych. Zazwyczaj przebiega łagodnie, ale może prowadzić do niewydolności oddechowej w wyniku masywnego obrzęku górnych dróg oddechowych. Leczeniem z wyboru, poza odstawieniem ACEI, jest adrenalina, glikokortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe, choć skuteczność tych ostatnich jest mniejsza niż w przypadku obrzęku wywołanego histaminą<sup>11</sup>. W leczeniu bierze się pod uwagę także nowy lek – ikatybant – antagonistę receptora bradykininowego, który został opracowany do leczenia wrodzonego obrzęku naczynioruchowego wynikającego z nadmiaru bradykininy. W metaanalizie Jeon i wsp. wykazali, iż ikatybant skracał czas do ustąpienia obrzęku naczynioruchowego wywołanego przez ACEI, jednak nie wykazano istotnej statystycznie różnicy do placebo<sup>12</sup>. Podobne efekty można zaobserwować na modelu zwierzęcym<sup>5</sup>. Jego zastosowanie jest nadal na etapie eksperymentalnym. Angiotensyna II, której powstawanie blokują ACEI, odgrywa istotną rolę w rozpoczęciu i podtrzymaniu procesu włóknienia śródmiąższowego płuc<sup>13</sup>. Proces ten można wywołać również podaniem bleomycyny. Niedawno odkryty enzym: konwertaza angiotensyny typu 2 (ACE2, *angiotensin converting enzyme type 2*) wykazuje działanie ochronne rozkładając angiotensynę II do angiotensyny (1–7), która zapobiega włóknieniu poprzez obniżenie aktywności czynnika transkrypcyjnego NFκB i kinazy MAP. Interesujący jest fakt, że dochodzi do tego w obecności zwiększonego stężenia ACE2, a samo podanie egzogennej angiotensyny (1–7) może paradoksalnie nasilać procesy zapalne<sup>14</sup>. Niemniej wstępne wnioski sugerują, że ACEI mogą zapobiegać włóknieniu śródmiąższowemu płuc poprzez obniżenie stężenia angiotensyny II i zwiększenie ACE2.

W ostatnich latach opisano również pozytywny wpływ ACEI w zapobieganiu i zmniejszaniu natężenia włóknienia śródmiąższowego płuc po ekspozycji na promieniowanie jonizujące<sup>15</sup>. W badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych podanie kaptoprilu bezpośrednio po napromienowaniu zmniejszało nasilenie zmian włóknistych. Pojawiły się również doniesienia o skuteczności enalaprilu w zapobieganiu włóknieniu. Dodatkowo w badaniach z udziałem chorych poddanych radioterapii leczenie ACEI zmniejszało nasilenie nie tylko powikłań ze strony układu oddechowego, ale także nerkowych, neurologicznych i sercowych<sup>16–18</sup>. Warto jednak zaznaczyć, że stosowanie ACEI może nasilić kaszel towarzyszący włóknieniu płuc.

## Blokery receptora dla angiotensyny II

Pomimo że stwierdzono pojedyncze przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego u pacjentów stosujących blokery receptora dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blockers*), prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego jest znacznie mniejsze<sup>19</sup>. Wynika to z faktu, że leki te nie powodują wzrostu stężenia bradykininy w surowicy. Wobec powyższych można je stosować u pacjentów, którzy przebyli w przeszłości obrzęk naczynioruchowy (także związany z ACEI), jednak zaleca się ostrożność. Warto podkreślić, że pojawiają się doniesienia o skuteczności ikatybantu także w leczeniu rzadkiego obrzęku naczynioruchowego wywołanego ARB, co sugeruje, że w patomechanizmie może odgrywać rolę szlak bradykininowy<sup>20</sup>.

## Antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny

Antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny (ARNI, *angiotensin receptor neprylisin inhibitors*) odgrywają niezwykle istotną rolę w leczeniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*). Głównym mechanizmem działania tej grupy leków jest hamowanie neprylizyny – enzymu rozkładającego peptydy natriuretyczne<sup>21</sup>. Neprylizyna bierze także udział w inaktywacji angiotensyny II, dlatego leki te powinny być łączone z ARB. Aktualnie jedynym dostępnym ARNI jest walsartan/sakubitryl. Inhibitory neprylizyny zwiększają stężenie bradykininy w surowicy, więc działania niepożądane tej grupy leków są podobne do ACEI, a wśród nich dominuje kaszel i obrzęk naczynioruchowy<sup>21</sup>. Warto zauważyć, iż przeciwwskazane jest łączenie inhibitorów neprylizyny z ACEI ze względu na znaczne zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza obrzęku naczynioruchowego.

## Blokery receptora dla aldosteronu

Zaobserwowano, iż podobnie do angiotensyny II, aldosteron bierze udział w procesie włóknienia śródmiąższowego w miąższu płucnym<sup>22</sup>. W ostatnich latach wykazano na modelach zwierzęcych, iż spironolakton i eplerenon zmniejszają procesy zapalenia i włóknienia miąższu płucnego wywołane bleomycyną<sup>23,24</sup>. Leki te zmniejszały przyrost neutrofilów i makrofagów stwierdzany w popłuczynach pęcherzykowo-oskrzelikowych w trakcie leczenia. Atalay i wsp. w badaniu przeprowadzonym na 40 szczurach z zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) wykazali skuteczność spironolaktonu poprzez obniżenie BNP, NT-BNP i poprawę wskaźnika oksygenacji<sup>25</sup>. Spironolakton poprawia także wymianę gazową w pęcherzykach płucnych u chorych na HF, zwiększając pojemność dyfuzyjną płuc<sup>26</sup>.

## Związek ACEI i ARB z infekcją SARS-CoV-2

W trakcie epidemii SARS-CoV-2 wywołującego ciężkie, śródmiąższowe zapalenie płuc, zaobserwowano znacznie większą śmiertelność i częstość powikłań u zarażonych COVID-19 pacjentów obciążonych CVD<sup>27</sup>. Zjawisko to zaobserwowano szczególnie u pacjentów przyjmujących przewlekłe ACEI. Uważa się, iż ma to związek z ACE2, która *in vivo* ma działanie odwrotne do konwertazy angiotensyny. Przekształca ona angiotensynę II w rozszerzającą naczynia angiotensynę (1–7), pełni więc rolę negatywnego sprzężenia zwrotnego RAAS<sup>28,29</sup>. Ponadto ACE2 pełni także istotną rolę we wnikaniu wirionu do pneumocytów typu 2 w pęcherzykach płucnych<sup>30,31</sup>. Wyniki badań na temat związku ACEI ze stężeniem ACE2 są niejednoznaczne, jednak wydaje się, że przyjmowanie tych leków zwiększa stężenie ACE2 *in vivo*<sup>32</sup>. Zwiększenie ilości liganda dla koronawirusa tłumaczyłoby cięższy przebieg w tej grupie pacjentów, jednak zwiększone stężenia ACE2 obserwuje się także u pacjentów przyjmujących ARB, u których nie stwierdzono klinicznie zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji<sup>33</sup>. Różnica może tkwić w samej blokadzie receptora AT1, który w miąższu płucnym powoduje zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych<sup>33</sup>. Połączenie z koronawirusem zużywa ACE2, toteż zwiększa się relatywnie stężenie angiotensyny II w surowicy i decydująca staje się blokada receptora<sup>34</sup>. Powyższe obserwacje laboratoryjne oczekują na weryfikację w dużych badaniach *in vivo*, dotychczas brak bowiem potwierdzonych *Evidence Based Medicine* doniesień w tym zakresie.

## PIŚMIENNICTWO

1. Tigerstedt R, Bergman P. Niere und kreislauf. *Skand Arch Physiol*. 1898;8:223–271.
2. Page IH BF. Angiotensin. *Physiol Rev*. 1961;41:331–390.
3. Bakhle YS. How ACE inhibitors transformed the renin-angiotensin system. *Br J Pharmacol*. 2020;177:2657–2665.
4. Kostis WJ, Shetty M, Chowdhury YS, Kostis JB. ACE Inhibitor-Induced Angioedema: a Review. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20:55.
5. Fox AJ, Lalloo UG, Belvisi MG, et al. Bradykinin-evoked sensitization of airway sensory nerves: a mechanism for ACE-inhibitor cough. *Nat Med*. 1996;2:814–817.
6. Sato A, Fukuda S. A prospective study of frequency and characteristics of cough during ACE inhibitor treatment. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37:563–568.
7. Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Young MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. Prevalence in an outpatient medical clinic population. *Chest*. 1991;99:36–39.
8. Packard KA, Wurdeman RL, Arouni AJ. ACE inhibitor-induced bronchial reactivity in patients with respiratory dysfunction. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1058–1067.
9. Curtis KJ, Meyrick VM, Mehta B, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition as an Adjunct to Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. [Internet]. 2016;194:1349–1357. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27248440>.
10. Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens*. 2004;17:103–111.
11. Kaufman MB. ACE Inhibitor-Related Angioedema: Are Your Patients at Risk?. *P T*. 2013;38:170–172.
12. Jeon J, Lee YJ, Lee S-Y. Effect of icatibant on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44:685–692.
13. Shenoy V, Ferreira AJ, Qi Y, et al. The angiotensin-converting enzyme 2/angiogenesis-(1-7)/Mas axis confers cardiopulmonary protection against lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1065–1072.
14. Meng Y, Yu C-H, Li W, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2/Angiotensin-(1-7)/Mas Axis Protects against Lung Fibrosis by Inhibiting the MAPK/NF- $\kappa$ B Pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2013;50:723–36. Available from: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0451OC>.
15. Medhora M, Gao F, Jacobs ER, Moulder JE. Radiation damage to the lung: mitigation by angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Respirology*. 2012;17:66–71.
16. Cohen EP, Bedi M, Irving AA, et al. Mitigation of late renal and pulmonary injury after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:292–296.
17. Jenrow KA, Brown SL, Liu J, et al. Ramipril mitigates radiation-induced impairment of neurogenesis in the rat dentate gyrus. *Radiat Oncol*. 2010;5:6.
18. Molteni A, Wolfe LF, Ward WF, et al. Effect of an angiotensin II receptor blocker and two angiotensin converting enzyme inhibitors on transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) and  $\alpha$ -Actomyosin ( $\alpha$  SMA), important mediators of radiation-induced pneumopathy and lung fibrosis. *Curr Pharm Des*. 2007;13:1307–1316.
19. Warner KK, Visconti JA, Tschampel MM. Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother*. 2000;34:526–528.
20. Strassen U, Bas M, Hoffmann TK, Knopf A, Greve J. Treatment of angiotensin receptor blocker-induced angioedema: A case series. *Laryngoscope*. 2015;125:1619–1623.
21. Campbell DJ. Neprilysin Inhibitors and Bradykinin. *Front Med*. 2018;5:257.
22. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res*. 1997;35:30–34.
23. Lieber GB, Fernandez X, Mingo GG, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists attenuate pulmonary inflammation and bleomycin-evoked fibrosis in rodent models. *Eur J Pharmacol*. 2013;718:290–298.
24. Zhao L, Zhao M, Fang Q. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 1998;21:300–302.
25. Atalay C, Dogan N, Aykan S, et al. The efficacy of spironolactone in the treatment of acute respiratory distress syndrome-induced rats. *Singapore Med J*. 2010;51:501–505.
26. Agostoni P, Magini A, Andreini D, et al. Spironolactone improves lung diffusion in chronic heart failure. *Eur Heart J*. [Internet]. 2004;26:159–64. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi023>.
27. Verdecchia P, Reboldi G, Cavallini C, et al. ACE-inibitori, sartani e sindrome respiratoria acuta da coronavirus 2 [ACE-inhibitors, angiotensin receptor blockers and severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2020;21:321–327.
28. Smyth LJ, Canadas-Garre M, Cappa RC, et al. Genetic associations between genes in the renin-angiotensin-aldosterone system and renal disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9:e026777.
29. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:8258–8263.

30. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–280.e8.
31. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631–637.
32. Sriram K, Insel PA. Risks of ACE Inhibitor and ARB Usage in COVID-19: Evaluating the Evidence. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 Apr 22;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1002/cpt.1863>.
33. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;81:537–540.
34. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11:875–879.



# Wpływ wybranych leków przeciwaritmicznych na układ oddechowy

Krzysztof Specjalski, Marcin Wirtwein, Ivan Kocić

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Należące do klasy I wg klasyfikacji Vaughana Williamsa prokainamid, fenytoina i tokainid mogą wywoływać zmiany śródmiąższowe i wysięk w opłucnej w przebiegu tocznia polekowego
- Propafenon, lek z grupy Ic, istotnie hamuje metabolizm teofiliny i zwiększa jej toksyczność
- Najpoważniejszym powikłaniem terapii amiodaronem (klasa III) jest toksyczność płucna klinicznie manifestująca się jako śródmiąższowe zapalenie płuc, organizujące zapalenie płuc, krwawienie pęcherzykowe, zmiany guzkowe lub wysięk w jamie opłucnej, które częściej występują u osób w podeszłym wieku, leczonych wysokimi dawkami leku oraz obciążonych chorobami płuc
- Ze względu na niespecyficzne objawy (kaszel, duszność) oraz brak swoistych testów potwierdzających toksyczność płucną związaną z terapią amiodaronem jest rozpoznaniem z wykluczenia, a dla poprawy rokowania konieczne jest natychmiastowe odstawienie leku
- Diltiazem (klasa IV) może wywoływać toczeń polekowy oraz eozynofilowe zapalenie opłucnej
- Werapamil może spowodować zaburzenia transportu jonowego w śród błonku pęcherzyków płucnych i doprowadzić do obrzęku płuc

## Wprowadzenie

Stosowanie leków przeciwaritmicznych wiąże się z istotnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Są one konsekwencją wpływu tych leków na przewodzenie bodźców elektrycznych w sercu, brakiem kardioselektywności, narządowo swoistym działaniem poszczególnych substancji wynikającym z ich miejscowej kumulacji oraz interakcjami lekowymi. Działania niepożądane w obrębie układu oddechowego opisano dla każdej grupy leków przeciwaritmicznych. Najistotniejsze z punktu widzenia praktyki klinicznej bezpieczeństwo stosowania  $\beta$ -adrenolityków

(klasa II) zostało omówione w innych częściach monografii. W tym rozdziale zostaną zatem omówione leki należące do pozostałych klas.

## Leki przeciwartymiczne klasy I

Należące do klasy I wg Vaughana Williamsa prokainamid, fenytoina i tokainid mogą wywoływać zmiany śródmiąższowe płuc i wysięk opłucnowy w przebiegu tocznia polekowego<sup>1,2</sup>. Szacuje się, że nawet 10% przypadków tocznia jest indukowanych lekami. Toczeń polekowy rozwija się z reguły w późniejszym wieku niż toczeń idiopatyczny (zwykle po 50. roku życia). Przewaga kobiet wśród chorych jest mniej znacząca (kobiety chorują czterokrotnie częściej niż mężczyźni, w toczniu idiopatycznym – nawet dziesięciokrotnie częściej). Ryzyko jest proporcjonalne do dawki leku i czasu prowadzenia terapii. W przypadku prokainamidu, który najczęściej spośród leków przeciwartymicznych wywołuje toczeń, objawy występują u 15–20% chorych przyjmujących lek przez rok i do 29% chorych leczonych dłużej niż rok<sup>2</sup>. Obraz kliniczny tocznia polekowego przypomina toczeń rumieniowaty układowy. Występują objawy ogólne (gorączka, osłabienie, bóle mięśniowe), którym towarzyszą: zapalenie stawów, nadżerki w obrębie jamy ustnej, zapalenie błon surowiczych, zwłaszcza opłucnej i osierdzia. Rzadziej w porównaniu z toczniem idiopatycznym obserwuje się natomiast zajęcie nerek, zmiany skórne oraz objawy ze strony układu nerwowego<sup>3</sup>. W badaniach laboratoryjnych uwagę zwraca z reguły prawidłowa morfologia krwi, stężenie składowych dopełniacza C3 i C4 w zakresie normy, obecność przeciwciał przeciwhistonowych<sup>4</sup>. Leczenie przyczynowe polega na zaprzestaniu stosowania leku wywołującego toczeń. U większości chorych objawy ustępują całkowicie w ciągu kilku, kilkunastu dni po odstawieniu leku. W celu łagodzenia dolegliwości można stosować niesteroidowe leki przeciwzapalne. W przypadku zapalenia błon surowiczych zasadne jest włączenie systemowego glikokortykosteroidu.

Warto również odnotować możliwe interakcje propafenonu z teofiliną. Do interakcji dochodzi na poziomie metabolizmu. Ma ona charakter kompetycyjny, farmakokinetyczny i doprowadza do szybkiego wzrostu stężenia teofiliny i zwiększenia ryzyka jej toksyczności<sup>5</sup>.

## Leki przeciwartymiczne klasy III

Amiodaron jest lekiem dość często stosowanym w leczeniu tachyarytmii. Ze względu na lipofilność leku, dużą objętość dystrybucji oraz długi czas eliminacji w wielu tkankach dochodzi do jego kumulacji prowadzącej do wystąpienia działań niepożądanych. Najczęstszymi spośród nich są: nadczynność tarczycy, złogi rogówkowe, zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, neuropatia oraz skórne zmiany związane z fotouczuleniem. Rzadziej obserwowanym, ale poważniejszym powikłaniem jest toksyczność płucna (APT, *amiodarone pulmonary toxicity*) klinicznie manifestująca się jako śródmiąższowe zapalenie płuc, organizujące zapalenie płuc, krwawienie pęcherzykowe, zmiany guzkowe lub wysięk w jamie opłucnej. Przebieg kliniczny bywa ciężki z niewydolnością oddechową i obrazem podobnym do ARDS (*acute respiratory distress syndrome*). W dawnych doniesieniach opisywano częstość APT na 5–15% chorych przyjmujących amiodaron<sup>6,7</sup>. Autorzy nowszych publikacji oceniają tę częstość na 1,5–3%, co prawdopodobnie jest związane z ostrożniejszym stosowaniem leku w ostatnich latach<sup>8,9</sup>. Wystąpienie powikłań płucnych jest uzależnione od wieku chorych, dawki leku, czasu trwania terapii oraz wcześniejszego obciążenia chorobami płuc<sup>10</sup>. Ryzyko APT jest wysokie przy przyjmowaniu dawki 400 mg dziennie przez okres dłuższy niż dwa miesiące lub dawki 200 mg dziennie przez ponad dwa lata. Wydaje się, że dawka kumulacyjna jest istotniejsza niż maksymalna stosowana w czasie terapii u danego chorego<sup>11</sup>. Patomechanizm toksycznego wpływu amiodaronu na płuca nie jest w pełni poznany. Możliwa jest

bezpośrednia toksyczność wobec pneumocytów typu II związana z akumulacją fosfolipidów, co wynika z zahamowania fosfolipazy lizosomalnej. Prawdopodobne są również reakcje nadwrażliwości typu IV w klasyfikacji Gella i Coombsa, z zaangażowaniem limfocytów T, występujące u chorych z genetyczną predyspozycją<sup>12</sup>.

Objawy kliniczne APT to przede wszystkim duszność i suchy kaszel. Nie są one charakterystyczne i u chorych obciążonych kardiologicznie początkowo bywają wiązane z zaostrzeniem choroby podstawowej. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdza się specyficznych odchyień; nie ma swoistych biomarkerów uszkodzenia płuc. W badaniach czynnościowych układu oddechowego obecne są zaburzenia restrykcyjne, ze zmniejszeniem pojemności życiowej i całkowitej pojemności płuc oraz zmniejszeniem pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla. W tomografii komputerowej klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*) stwierdza się w miąższu płucnym obraz mleczej szyby, guzki, pogrubienie przegród międzyzrazikowych, włóknienie prowadzące do obrazu plastra miodu. Zmiany hiperdensyjne obserwowane w płucach, śledzionie i wątrobie odpowiadają skupiskom makrofażów gromadzących amiodaron zawierający jod. W płucach guzki zlokalizowane są często w górnych płatach, co być może jest związane z akumulacją amiodaronu w miejscach wcześniej patologicznie zmienionych. W badaniu histopatologicznym wycinków płuc stwierdza się cechy zapalenia śródmiąższowe z włóknieniem. Podobny obraz może występować w idiopatycznym włóknieniu płuc, w sarkoidozie, alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych, w przebiegu chorób tkanki łącznej. Ponieważ nie ma objawów patognomicznych oraz badań mogących jednoznacznie potwierdzić związek z przyjmowaniem amiodaronu, rozpoznanie stawia się na podstawie obecności narażenia oraz wykluczenia innych przyczyn.

Rokowanie u chorych ze stwierdzoną APT jest niepewne. Śmiertelność wynosi 7–9%, ale w przypadku rozwoju ARDS wzrasta do 50%<sup>8,13</sup>. Do niekorzystnych czynników rokowniczych należą: nagły początek objawów, szybki rozwój niewydolności oddechowej, znaczna rozległość i homogenna dystrybucja zmian w HRCT. Mniejsza śmiertelność była stwierdzana u chorych leczonych inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteron<sup>14</sup>. Po rozpoznaniu APT podawanie leku należy natychmiast przerwać. U pacjentów z istotnymi objawami klinicznymi lub rozległymi zmianami w miąższu płuc włącza się systemowe glikokortykosteroidy<sup>15</sup>. Skuteczność takiego postępowania nie została dotychczas dobrze udokumentowana, gdyż brakuje badań kontrolowanych placebo. Analizy przypadków wskazują jednak, że włączenie steroidów przyspiesza uzyskanie poprawy klinicznej oraz ustąpienie zmian typu mleczej szyby w HRCT. Ich ewentualny wpływ na odległy przebieg choroby, w tym włóknienie płuc, nie jest znany. Zazwyczaj leczenie rozpoczyna się od dawki 40–60 mg prednizolonu dziennie, a następnie redukuje powoli, co jest szczególnie ważne, zważywszy na kumulację amiodaronu w wielu tkankach<sup>15,16</sup>. Terapia powinna trwać 6–12 miesięcy. W przypadku leczenia trwającego przez okres krótszy niż trzy miesiące ryzyko nawrotu jest znaczne<sup>17</sup>. Dronedaron, pochodna amiodaronu, która nie zawiera jodu, może spowodować śródmiąższowe zapalenie płuc<sup>18</sup>.

## Leki przeciwartmiczne klasy IV

Piśmiennictwo dotyczące płucnych powikłań związanych ze stosowaniem diltiazemu i werapamilu jest ubogie. Opublikowane zostały jedynie pojedyncze doniesienia na temat indukcji tocznia polekowego i eozynofilowego zapalenia opłucnej przez diltiazem oraz obrzęk płuc spowodowany werapamilem w mechanizmie zaburzenia śród błonkowego transportu jonowego w pęcherzykach płucnych<sup>19–21</sup>.

Nadwrażliwość na leki z eozynofilią to heterogenna grupa obejmująca szerokie spektrum reakcji: od bezobjawowej eozynofilii, poprzez zmiany jednonarządowe (skórne, płucne itp.), po zespół DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*).

W opisach przypadków pacjentów z nadwrażliwością na diltiazem obecność wysięku w jamie opłucnej była klinicznie bezobjawowa lub też przebiegała z kaszlem, dusznością lub bólem w klatce piersiowej. W przypadku towarzyszącego eozynofilowego zapalenia płuc występowały: gorączka, produktywny kaszel, duszność, nocne poty, brak apetytu, utrata masy ciała. Objawy miały charakter opóźniony; rozwijały się po kilku tygodniach lub miesiącach od włączenia leku. W HRCT klatki piersiowej, poza obecnością płynu w jamie opłucnej, stwierdzano obraz mleczonej szyby typowo zlokalizowany obwodowo oraz w górnych płatach miąższu płucnego. Badaniem istotnie ułatwiającym rozpoznanie była bronchofibrokopia z płukaniem oskrzelikowo-pęcherzykowym umożliwiającą ocenę eozynofilii płucnej (odsetek eozynofilów w BAL z reguły przekraczał 25%). W większości przypadków obserwowano również eozynofilię obwodową (powyżej 1000 komórek/ $\mu\text{g}$ )<sup>20,22</sup>. Niezależnie od manifestacji klinicznej podstawą leczenia było unikanie czynnika sprawczego. Kliniczną poprawę obserwowano po kilku dniach od odstawienia diltiazemu.

## PIŚMIENNICTWO

1. Smith P, Nacht R. Drug-induced lupus pleuritis mimicking pleural space infection. *Chest*. 1992;101:268–269.
2. Vaglio A, Grayson P, Fenaroli P, et al. Drug-induced lupus: traditional and new concepts. *Autoimmun Rev*. 2018;17:912–918.
3. Blomgren S, Condemi J, Vaughan J. Procainamide-induced lupus erythematosus: clinical and laboratory observations. *Am J Med*. 1972;52:328–348.
4. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev*. 2010;10:46–50.
5. Spinler S, A Gammaitoni A, Charland SL, Hurwitz J. Propafenone-theophylline interaction. *Pharmacotherapy*. 1993;13:68–71.
6. Kim M, Smith P, Jhaveri M, et al. One-year treatment persistence and potential adverse events among patients with atrial fibrillation treated with amiodarone or sotalol: a retrospective claims database analysis. *Clin Ther*. 2011;33:1668–1681.e1.
7. Wilson J, Podrid P. Side effects from amiodarone. *Am Heart J*. 1991;121:158–171.
8. Piccini J, Berger J, O'Connor C. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30:1245–1253.
9. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators: Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet*. 1997;350:1417–1424.
10. Jackevicius C, Tom A, Essebag V, et al. Population-level incidence and risk factors for pulmonary toxicity associated with amiodarone. *Am J Cardiol*. 2011;108:705–710.
11. Jessurum G, Crijns H. Amiodarone pulmonary toxicity. *BMJ*. 1997;314:619–620.
12. Martin W, Rosenow E. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part 2). *Chest*. 1988;93:1242.
13. Dusman R, Stanton M, Miles W, et al. Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation*. 1990;82:51–59.
14. Mankinan J, Favelle O, Guillon A, et al. Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity. *Resp Med*. 2014;108:638–646.
15. Goldschlager N, Epstein A, Naccarelli G et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *Heart Rhythm*. 2007;4:1250–1259.
16. Vinsonneau U, Andre V, Brondex A, et al. Pneumopathie a l'amiodarone: physiopathologie et diagnostic. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2008;14:17–19.
17. Huggins J, Sahn S. Drug-induced pleural disease. *Clin Chest Med*. 2004;25:141–153.
18. Stack S, Nguyen DV, Casto A, Ahuja N. Diffuse alveolar damage in a patient receiving dronedarone. *Chest*. 2015;147:e131–e133.
19. Raptis L, Pappas G, Katsanou A, et al. Diltiazem-induced eosinophilic pleural effusion. *Pharmacother*. 2007;27:600–602.
20. Kuruvilla M, Khan D. Eosinophilic drug allergy. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2016;50:228–239.
21. Han DY, Nie HG, Gu X, et al. K<sup>+</sup> channel openers restore verapamil-inhibited lung fluid resolution and transepithelial ion transport. *Respir Res*. 2010;11:65.
22. Bartal C, Sagy I, Barski I. Drug-induced eosinophilic pneumonia. A review of 196 case reports. *Medicine*. 2018;97:4(e9688).

# Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na anafilaksję

Karolina Kita, Marek Niedożytko

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Wzrastający trend częstości występowania chorób układu krążenia i schorzeń alergicznych wiąże się z ryzykiem interakcji leków stosowanych przewlekłe w chorobach sercowo-naczyniowych a incydentem anafilaksji
- Większość prowadzonych badań dotyczy znaczenia  $\beta$ -blokerów i inhibitorów konwertazy angiotensyny na częstość i przebieg anafilaksji, a przesłankę do ich prowadzenia stanowił znany mechanizm działania obu tych grup leków i hipotetyczny wpływ na mechanizmy kompensacyjne generowane podczas anafilaksji
- Przegląd opublikowanych, w tym również sprzecznych ze sobą, wyników prowadzonych projektów badawczych skłania ku indywidualizacji leczenia hipotensyjnego u chorego z ryzykiem nawracającej anafilaksji

## Wprowadzenie

Według Światowej Organizacji Alergii (WAO, *World Allergy Organisation*) anafilaksja to „ciężka, nagła, zagrażająca życiu uogólniona lub systemowa reakcja nadwrażliwości”<sup>1</sup>. Na podstawie przeprowadzonych badań populacyjnych incydent reakcji anafilaktycznej w ciągu całego życia podaje 0,05–2% osób w Stanach Zjednoczonych oraz 3% w Europie<sup>2,3</sup>. Należy podkreślić, że w skali światowej rozpowszechnienie anafilaksji nie jest dokładnie znane, a wartości mogą być niedoszacowane w wyniku niedostatecznego rozpoznania, heterogenności definicji anafilaksji oraz różnorodności kodowania ICD-10 stosowanych w badaniach epidemiologicznych. Niektóre badania zwracają uwagę na wzrastający trend częstości anafilaksji i jednocześnie hospitalizacji z powodu reakcji nadwrażliwości<sup>4–6</sup>.

Anafilaksja jest najcięższą postacią reakcji alergicznej, z towarzyszącymi objawami ze strony różnych narządów: głównie skóry i błon śluzowych, przewodu pokarmowego, układu oddechowego i krążenia, a zajęcie dwóch ostatnich układów może prowadzić do zgonu<sup>7,8</sup>. W populacji europejskiej najczęstszym czynnikiem etiologicznym wśród osób dorosłych jest kolejno: jad

owadów błonkoskrzydłych, leki oraz żywność, przy czym u dzieci dominuje w etiologii czynnik pokarmowy<sup>9</sup>. Głównym mechanizmem ostrej reakcji anafilaktycznej jest odpowiedź natychmiastowa z udziałem swoistych przeciwciał IgE (sIgE, *specific IgE antibodies*), uprzednio zsyntetyzowanych po kontakcie z alergenem. W odpowiedzi tej dochodzi do masywnego uwolnienia m.in. histaminy i tryptazy z mastocytów oraz bazofilów. Rzadszym typem reakcji jest odpowiedź niezależna od przeciwciał IgE, podczas której biorą udział tzw. anafilatoksyny (składowe układu dopełniacza C3a, C4a i C5a) oraz przeciwciała klasy IgG. Trzecią grupę patomechanizmu reakcji anafilaktycznej stanowi bezpośrednie oddziaływanie aktywujące mastocyty i bazofile, a ciężka odpowiedź systemowa możliwa jest już podczas pierwszego kontaktu z daną substancją.

Z punktu widzenia zdrowia publicznego reakcja anafilaktyczna jest rzadką przyczyną zgonów, a oszacowana śmiertelność wynosi 1% wśród chorych hospitalizowanych i 0,1% w grupie pacjentów przyjętych do oddziału ratunkowego<sup>10-13</sup>. Opisano szereg czynników, które zwiększają ryzyko anafilaksji, a także modulują jej przebieg i ciężkość, przez co wpływają na ryzyko zgonu w przebiegu reakcji systemowej. Do czynników tych zalicza się m.in.: współistnienie atopii, niektóre leki, wysiłek fizyczny, astmę i choroby sercowo-naczyniowe (CVD, *cardiovascular diseases*)<sup>14-16</sup>. W literaturze zaproponowano podział czynników ryzyka reakcji anafilaktycznej na trzy kategorie: 1) czynniki wpływające na nasilenie odpowiedzi systemowej poprzez oddziaływanie na jej mechanizm immunologiczny, 2) schorzenia przewlekłe mające związek z ciężkością anafilaksji i ryzykiem zgonu w jej przebiegu, 3) kofaktory, które bez udziału mechanizmów immunologicznych mogą wpływać na ciężkość reakcji uogólnionej (tabela 1)<sup>17</sup>.

**Tabela 1.** Podział czynników ryzyka reakcji anafilaktycznej.

Czynniki nasilające	Choroby współistniejące	Kofaktory
Wysiłek fizyczny Menstruacja NSAID Alkohol Temperatura ciała Infekcje Inhibitory pompy protonowej	Mastocytoza Aстма CVD	Niektóre alergeny (np. orzechy ziemne) Okres dorastania β-blokery ACEI Czynnik psychiczny

ACEI (*angiotensin converting enzyme inhibitor*) – inhibitor konwertazy angiotensyny, CVD (*cardiovascular disease*) – choroba sercowo-naczyniowa, NSAID (*non-steroidal antiinflammatory drug*) – niesterydowy lek przeciwzapalny

## Anafilaksja a leki hipotensyjne

Choroby układu sercowo-naczyniowego zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu i śmiertelność w anafilaksji. Objawami ze strony układu sercowo-naczyniowego podczas uogólnionej reakcji nadwrażliwości mogą być: ból w klatce piersiowej, tachykardia, hipotensja, zawroty głowy, omdlenie, wstrząs, utrata przytomności oraz zatrzymanie krążenia. Uważa się, że blisko 70% chorych z rozpoznaną reakcją anafilaktyczną prezentuje objawy związane z zajęciem układu krążenia<sup>7</sup>. Zarówno β-blokery, jak i ACEI mają ugruntowaną, istotną rolę w profilaktyce powikłań i redukcji śmiertelności u pacjentów z rozpoznaną CVD, a wpływ tych leków na anafilaksję nie jest jednoznaczny<sup>18-20</sup>.

W dużym badaniu retrospektywnym, obejmującym 1389 uczestników z rozpoznaną alergią na jad owadów błonkoskrzydłych, poddanych immunoterapii jadem owadów (VIT, *venom immunotherapy*), nie potwierdzono związku ryzyka anafilaksji i jej ciężkości u osób stosujących β-blokery. Autorzy sugerują ponadto, że leki β-adrenolityczne mogą szczególnie być wskazane w immunoterapii swoistej z jadem owadów błonkoskrzydłych u osób obciążonych CVD<sup>22</sup>. W innym projekcie, z udziałem 657 chorych (przedział wiekowy 6–84 lat) z przebytą w przeszłości reakcją

anafilaktyczną po użądleniu przez owada błonkoskrzydłego, poddano analizie chorych ze współistniejącą CVD, którzy stanowili 19,8% badanej próby. Wyniki nie wykazywały istotnej korelacji między ciężkością reakcji systemowej a jednoczesnym stosowaniem zarówno  $\beta$ -blokerów, jak i ACEI, a także przy jednoczesnym stosowaniu leków z obu tych grup<sup>23</sup>. Ponadto w toku dalszej analizy Stoevesand i wsp. nie potwierdzili zwiększonej częstości anafilaksji zarówno po użądleniu w trakcie prowadzonej VIT w grupie chorych stosujących ACEI, jak również w fazie zwiększania dawki VIT metodą *rush* u chorych przyjmujących ACE-I ( $p = 0,097$ ) i  $\beta$ -blokerów ( $p = 1,0$ )<sup>24-26</sup>.

Z drugiej strony w badaniu Lee S. i wsp., obejmującym 302 dorosłych chorych z reakcją anafilaktyczną wywołaną różnymi czynnikami, 29% pacjentów zadeklarowało stosowanie co najmniej jednego leku przeciwnadciśnieniowego, w tym  $\beta$ -blokerów stanowiły 16%, ACEI – 11%, diuretyki – 15%, blokery kanału wapniowego – 7% i blokery receptora dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blockers*) – 3% badanej próby. Wykazano, że u 46% uczestników wystąpiło zajęcie co najmniej trzech układów narządowych, a u 18% przebieg był bardzo ciężki z objawami wstrząsu anafilaktycznego (omdlenie, hipoksja, hipotensja). Badacze zwrócili również uwagę, że stosowane leki hipotensyjne istotnie korelowały z zajęciem co najmniej trzech narządów oraz koniecznością hospitalizacji podczas epizodu anafilaktycznego<sup>21</sup>. Ponadto Bernkopf i wsp. przeprowadzili analizę 175 kursów wstępnych metodą *rush* VIT w grupie chorych z rozpoznąną alergią na jad owadów błonkoskrzydłych. Ciężkie reakcje anafilaktyczne dotyczyły 10,9% spośród wszystkich faz wstępnych VIT. Ponadto stwierdzono istotny związek ciężkich reakcji anafilaktycznych z płcią żeńską ( $p = 0,01$ ), immunoterapią jadem pszczoły ( $p = 0,003$ ), a także zasugerowano, że stosowane ACEI stanowiły niezależny czynnik ryzyka ciężkiej anafilaksji (ACE-I  $p = 0,03$ )<sup>27</sup>. Podobne wyniki uzyskano w innym retro- i prospektywnym badaniu obejmującym 962 chorych z rozpoznąną systemową reakcją związaną z użądleniem przez owada błonkoskrzydłego (SSR, *systemic sting reaction*). W podanych wynikach 21,4% stanowiły incydenty ciężkiej reakcji anafilaktycznej, które korelowały m.in. ze zwiększonym stężeniem tryptazy mastocytarnej w surowicy krwi, starszym wiekiem oraz płcią męską. Autorzy zwrócili również uwagę, że objawy zagrażającej życiu SSR (wstrząs anafilaktyczny, utrata przytomności, zatrzymanie krążenia) częściej dotyczyły chorych przyjmujących ACEI w porównaniu z uczestnikami niestosującymi tej grupy leków (42,9% vs 20,4%,  $p = 0,019$ )<sup>28</sup>.

Dodatkowo w analizie 4783 pacjentów z udokumentowaną przebyłą w przeszłości ciężką reakcją alergiczną wykazano większe ryzyko ciężkiej anafilaksji zarówno podczas monoterapii  $\beta$ -blokerami, jak i ACEI, a związek ten był znamienne wyższy, gdy obie te grupy leków były stosowane jednocześnie. Wyniki te potwierdzono w badaniu z udziałem myszy, zaprojektowanym dla potrzeb ww. badania. W modelu mysim tego badania autorzy zaobserwowali, że nasilenie objawów reakcji anafilaktycznej oraz znamienny wzrost uwalnianych mediatorów z komórek tucznych były obecne przy jednoczesnym stosowaniu  $\beta$ -blokera (metoprolol) i ACEI (ramipril), natomiast nie był on istotny w przypadku monoterapii z udziałem tych dwóch grup. Ponadto zasugerowano, że badane grupy leków hipotensyjnych wpływają na ciężkość anafilaksji poprzez bezpośredni wpływ na komórki mastocytarne, powodując ich degranulację i obniżając ich próg aktywacji<sup>29</sup>.

Aktualnie w piśmiennictwie ocena wpływu ARB na ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej i jej ciężkość jest ograniczona, z uwagi na zbyt małą grupę chorych stosujących ARB. Podejrzewa się, że ARB, podobnie jak ACEI, modulują mechanizmy kompensacyjne podczas wstrząsu, zaś selektywna blokada receptora typu I angiotensyny nie ingeruje bezpośrednio w metabolizm kinin, co prawdopodobnie wiąże się z mniejszym ryzykiem anafilaksji i ciężkiego przebiegu w porównaniu z ACEI<sup>30</sup>. Ponadto w opublikowanym badaniu Carlson i wsp. nie odnotowano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej podczas SCIT w grupie chorych otrzymujących leczenie ACEI/ARB<sup>31</sup>.

## Leki hipotensyjne a leczenie anafilaksji

Większość danych klinicznych i epidemiologicznych dotyczących wpływu leków hipotensyjnych na częstość i przebieg anafilaksji oceniają znaczenie  $\beta$ -blokerów i ACEI. Leki te poprzez własny mechanizm działania mogą wpływać na reakcje kompensacyjne aktywowane podczas anafilaksji. Autorzy opisów przypadków sugerują, że stosowanie  $\beta$ -adrenolityków może mieć wpływ zarówno na ciężkość reakcji anafilaktycznej, jak i na wydłużenie odpowiedzi oraz oporność na adrenalinę w doraźnym leczeniu reakcji anafilaktycznej<sup>32,33</sup>. Ponadto oddziaływanie adrenaliny na receptory  $\beta_1$ - i  $\beta_2$ -adrenergiczne może wiązać się z nie zrównoważonym alfa-agonizmem, a także z uwolnieniem mediatorów prozapalnych, skurczem mięśni gładkich oskrzeli oraz bradykardią, a efekt ten jest bardziej widoczny w przypadku nieselektywnych  $\beta$ -blokerów<sup>34,35</sup>.

Dane wskazują również, że stosowane ACEI mogą nasilać hipotonię współistniejącą podczas reakcji anafilaktycznej<sup>36</sup>. Fizjologicznie aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron jest częścią mechanizmu kompensacyjnego aktywowanego w trakcie anafilaksji, zaś jego zmniejszona aktywność może wpływać na nasilenie objawów w alergicznej reakcji systemowej<sup>37</sup>.

## Podsumowanie

Z epidemiologicznego punktu widzenia w populacji ogólnej reakcje anafilaktyczne są rzadkie i zwykle są to epizody nagłe. Choroby układu sercowo-naczyniowego są częste, zaś nadciśnienie tętnicze jest wśród tej grupy schorzeń najbardziej powszechne i stanowi główny czynnik rozwoju powikłań układu krążenia. Dla porównania w Stanach Zjednoczonych szacuje się, że alergię na orzeszki ziemne mają trzy miliony osób, zaś przypadkowa ekspozycja na ten alergen objawia się od symptomów łagodnych, w tym samoograniczających, do ciężkiej anafilaksji zagrażającej życiu, przy czym odnotowano 150 zgonów rocznie z tego powodu<sup>38</sup>. Natomiast w raporcie opublikowanym w 2019 roku przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (AHA, *American Heart Association*) CVD rozpoznano u 121,5 miliona osób dorosłych (w latach 2013–2016) i była ona przyczyną 840 678 zgonów w 2016 roku<sup>39</sup>. Rozpowszechnienie CVD i schorzeń alergicznych stwarza ryzyko interakcji incydentu anafilaksji i przewlekłego leczenia CVD. W jednym z badań dotyczącym komputerowej symulacji oceny ryzyka zgonu z powodu CVD i reakcji anafilaktycznej poddano analizie 10 000 pacjentów z rozpoznaną alergią na orzeszki ziemne oraz przeżytym zawałem mięśnia sercowego w przeszłości. W wynikach badania wykazano, że ryzyko zgonu z powodu reakcji anafilaktycznej było mniejsze w grupie chorych nieotrzymujących  $\beta$ -blokera, natomiast brak leczenia  $\beta$ -adrenolitykiem wiązał się ze znamionym ryzykiem zgonu z powodu CVD, co miało odzwierciedlenie w przewidywanym wskaźniku przeżycia, który był wyższy w grupie chorych przyjmujących  $\beta$ -blokery, pomimo stwierdzonej alergii i ryzyka anafilaksji z nią związanej<sup>40</sup>.

W dotychczas opublikowanych zaleceniach, w przypadku chorych poddanych alergenowo-swoistej immunoterapii, ze współistniejącym ryzykiem nawracającej reakcji anafilaktycznej podczas terapii, leczenie hipotensyjne należy prowadzić po indywidualnej ocenie ryzyka i korzyści. W tabeli 2 uwzględniono stanowisko grup eksperckich dotyczących przewlekłego stosowania  $\beta$ -blokerów i ACEI podczas alergenowej immunoterapii swoistej i jest ono aktualnie obowiązujące<sup>41,42</sup>.



**Tabela 2.** Przeciwwskazania do alergenowej immunoterapii swoistej dla leków hipotensyjnych

		Leczenie ACEI	Leczenie $\beta$ -blokerami
<b>EAACI 2015</b>	<b>SCIT</b>	Brak przeciwwskazań	W
	<b>SLIT</b>	Brak przeciwwskazań	W
	<b>VIT</b>	W	Brak przeciwwskazań
<b>PTA 2018</b>	<b>SCIT</b>	Brak przeciwwskazań	W
	<b>SLIT</b>	Brak przeciwwskazań	W
	<b>VIT</b>	W	Brak przeciwwskazań

ACEI (*angiotensin converting enzyme inhibitor*) – inhibitor konwertazy angiotensyny, EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) – Europejska Akademia Alergii i Immunologii Klinicznej, PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne, SCIT (*subcutaneous immunotherapy*) – immunoterapia podskórna, SLIT (*sublingual immunotherapy*) – immunoterapia podjęzykowa, VIT (*venom, immunotherapy*) – immunoterapia jadem owadów, W – względnie przeciwwskazane

## PIŚMIENNICTWO

1. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011;4:13–37.
2. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:596–602.
3. Panesar SS, Javad S, de Silva D, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* 2013;68:1353–1361.
4. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1161–1165.
5. Gupta R, Sheikh A, Strachan D. Increasing hospital admissions for systemic allergic disorders in England: analysis of national admissions data. *BMJ.* 2003;327:1142–1143.
6. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:434–442.
7. Worm M, Edenharter G, Ruëff F, et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy.* 2012;67:691–698.
8. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, et al. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy.* 2005;60:443–451.
9. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy.* 2014;69:1397–1404.
10. Pumphrey RSH, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1018–1019.
11. Liew WK, Williamson E, Tang MLK. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:434–442.
12. Shen Y, Li L, Grant J, et al. Anaphylactic deaths in Maryland (United States) and Shanghai (China): a review of forensic autopsy cases from 2004 to 2006. *Forensic Sci Int.* 2009;186:1–5.
13. Ma L, Danoff TM, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1075–1083.
14. Hompes S, Dolleb S, Grünhagen J, et al. Elicitors and co factors in food-induced anaphylaxis in adults. *Clin Transl Allergy.* 2013;3:38.
15. Wolbing F, Fischer J, Köberle M, et al. About the role and underlying mechanism of cofactors in anaphylaxis. *Allergy.* 2013;68:1085–1092.
16. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, et al. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1169–1178.
17. Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy.* 2014;69:1582–1587.
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in *Eur Heart J.* 2019;40(5):475]. *Eur Heart J.* 2018;39:3021–3104.
19. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267–315.

20. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.
21. Lee S, Hess EP, Nestler DM, et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1103–1108.
22. Müller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:606–610.
23. Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:698–704.
24. Stoevesandt J, Hosp C, Kerstan A, et al. Hymenoptera venom immunotherapy while maintaining cardiovascular medication: safe and effective. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114:411–416.
25. Stoevesandt J, Hain J, Stolze I, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors do not impair the safety of Hymenoptera venom immunotherapy build-up phase. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:747–755.
26. White KM, England RW. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors while receiving venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:426–430.
27. Bernkopf K, Rönshch H, Spornraft-Ragaller P, et al. Safety and tolerability during build-up phase of a rush venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:360–365.
28. Rueff F, Przybilla B, Billo MB, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase – a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1047–1054.
29. Nassiri M, Babina M, Dölle S, et al. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:491–499.
30. Caviglia AG, Passalacqua G, Senna G. Risk of severe anaphylaxis for patients with Hymenoptera venom allergy: Are angiotensin-receptor blockers comparable to angiotensin-converting enzyme inhibitors? *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1171.
31. Carlson GS, Wong PH, White KM, Quinn JM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy in immunotherapy-associated systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1430–1432.
32. Momeni M, Brui B, Baele P, Matta A. Anaphylactic shock in a beta-blocked child: usefulness of isoproterenol. *Paediatr Anaesth*. 2007;17:897–899.
33. Hiatt WR, Wolfel EE. Beta-2 adrenergic blockade evaluated with epinephrine after placebo, atenolol, and nadolol. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37:2–6.
34. Matsumura Y, Tan EM, Vaughan JH. Hypersensitivity to histamine and systemic anaphylaxis in mice with pharmacologic beta adrenergic blockade: protection by nucleotides. *J Allergy Clin Immunol*. 1976;58:387–394.
35. Cunnington C, McDonald JE, Singh RK. Epinephrine-induced myocardial infarction in severe anaphylaxis: is nonselective  $\beta$ -blockade a contributory factor? *Am J Emerg Med*. 2013;31:759 e1–2.
36. Ober AI, MacLean JA, Hannaway PJ. Life-threatening anaphylaxis to venom immunotherapy in a patient taking an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:1008–1009.
37. Hermann K, Ring J. The renin angiotensin system and hymenoptera venom anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 1993;23:762–769.
38. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med*. 2003;348:986–993.
39. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56–e528.
40. TenBrook JA Jr1, Wolf MP, Hoffman SN, et al. Should beta-blockers be given to patients with heart disease and peanut-induced anaphylaxis? A decision analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:977–982.
41. Gawlik R. Kliniczne przeciwwskazania do immunoterapii alergenowej – bezwzględne i względne oraz stałe i czasowe, *Polish Journal of Allergology*. 2018;5:180–185.
42. Pitsios C, Tsoumani M, Bilò MB, et al. Contraindications to immunotherapy: a global approach. *Clin Transl Allergy*. 2019;11:9:45.

# Krwiopłucie u chorych leczonych przeciwkrzepliwie

Marcin Wirtwein, Maria Porzezińska, Krzysztof Specjalski, Ivan Kocić

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Najczęstszymi przyczynami krwiopłucia są: nowotwory układu oddechowego, rozstrzenie oskrzeli oraz zakażenia układu oddechowego, wśród nich ostre i przewlekłe zapalenia oskrzeli, zapalenia płuc, ropnie oraz zmiany grzybicze
- Krwiopłucie bywa rzadkim powikłaniem terapii przeciwzakrzepowej
- Diagnostyka przyczyn krwiopłucia obejmuje badania obrazowe klatki piersiowej oraz bronchofiberoskopię
- Poza leczeniem przyczynowym w przypadkach krwiopłucia zwyczajowo stosuje się etamsylat i kwas traneksamowy
- W krwiopłuciu masywnym wykonuje się: bronchoskopię z płukaniem miejsca krwawienia zimną solą fizjologiczną, roztworem adrenaliny, kwasem traneksamowym lub roztworem fibrynogenu z trombiną, a także embolizację tętnic oskrzelowych
- W przypadku krwiopłucia związanego z terapią przeciwzakrzepową leczenie przyczynowe jest zależne od mechanizmu działania leku

Krwiopłuciem nazywamy odkrztuszanie krwi z dolnych dróg oddechowych. Nasilenie krwiopłucia może być różne – od krwistego podbarwienia płwociny, obecności pojedynczych pasm krwi w odpływanej wydzielinie, aż do odkrztuszania, czasem obfitego, krwi bez domieszki płwociny. Choć często jest ono zjawiskiem samoograniczającym się, nawet niewielkie na początku krwiopłucie może w krótkim czasie prowadzić do zagrażającego życiu krwotoku z układu oddechowego. Z tego powodu krwiopłucie wymaga szybkiej diagnostyki i leczenia chorób leżących u jego podłoża<sup>1-3</sup>.

W procesie diagnostycznym konieczne jest odróżnienie rzeczywistego krwiopłucia, w którym odkrztuszana krew pochodzi z dolnych dróg oddechowych lub płuc od (nazywanego czasem pseudokrwiopłuciem) odpływania krwi pochodzącej z górnych dróg oddechowych lub górnego odcinka przewodu pokarmowego<sup>4,5</sup>. Za krwawieniem z układu oddechowego przemawiają: obciążenie

przewlekłymi chorobami układu oddechowego lub układu krążenia, występowanie objawów towarzyszących (duszność, kaszel, ból lub dyskomfort w obrębie klatki piersiowej, zmiany osłuchowe nad płucami), a także cechy odkrztuszanej krwi (żywo czerwone zabarwienie, obecność skrzepów, krew piana lub zmieszana z wydzieliną dróg oddechowych)<sup>1,5,6</sup>.

Na podstawie objętości odkrztuszanej krwi próbuje się klasyfikować krwiopłucie na masywne i niemasywne, chociaż nie ma jednolitej definicji tych pojęć. W zależności od wytycznych jako krwiopłucie masywne, często zagrażające życiu i wymagające intensywnych działań, określa się krwiopłucie o objętości przekraczającej od 100 do 1000 ml krwi w ciągu doby<sup>1,3,5,7-9</sup>. Jednak w praktyce klinicznej często trudno jest precyzyjnie ocenić ilość odkrztuszanej krwi, dlatego niektórzy autorzy używają pojęcia krwiopłucia zagrażającego życiu w przypadkach przebiegających z niedrożnością dróg oddechowych, niewydolnością oddechową lub niestabilnością hemodynamiczną<sup>1-3,9-11</sup>.

Krwiopłucie masywne występuje w 5–15% wszystkich przypadków, ale zawsze musi być traktowane jako stan zagrażający życiu<sup>11,12</sup>. W około 90% przypadków masywnego krwiopłucia krew pochodzi z gałęzi tętnic oskrzelowych, należących do krążenia systemowego; w kolejnych 5% przypadków – z innych niż oskrzelowe tętnic krążenia dużego<sup>2,12,13</sup>. Rolą tych naczyń jest odżywienie ściany oskrzeli i naczyń, węzłów chłonnych i opłucnej płucnej. Ich udział w wymianie gazowej jest natomiast bardzo mały. Szacuje się, że przepływa przez nie jedynie ok. 1% rzutu lewej komory serca, ale w odróżnieniu od krążenia płucnego prowadzą one krew pod wysokim ciśnieniem<sup>1,12,15,16</sup>. W przebiegu wielu chorób układu krążenia, gruźlicy czy nowotworów płuc dochodzi do zmian w obrębie tych naczyń. Ulegają one poszerzeniu lub tworzą anastomozy z żyłami płucnymi. Ponadto w procesie angiogenezy powstają też nowe naczynia, często kruche, o nieprawidłowej budowie ściany<sup>1,2,9,14,15</sup>. Zaledwie w około 5% przypadków masywnego krwiopłucia przyczyną jest uszkodzenie tętnic niskociśnieniowego krążenia płucnego. Tak dzieje się w przypadku tętniaków i pseudotętniaków, a także w niektórych zapaleniach naczyń, jak w chorobie Behçeta<sup>1,2,12,13,16</sup>.

Częstość poszczególnych przyczyn krwiopłucia różni się w poszczególnych populacjach, w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu przeprowadzenia badań. W przeszłości krwiopłucie występowało najczęściej w przebiegu gruźlicy. W rejonach o wysokiej zapadalności na gruźlicę nadal aktywna choroba lub poswoiste zmiany płucne pozostają bardzo częstą przyczyną krwawień z układu oddechowego<sup>12,13</sup>. W Europie do najczęstszych przyczyn krwiopłucia należą: nowotwory układu oddechowego, rozstrzenie oskrzeli oraz zakażenia układu oddechowego, wśród nich ostre i przewlekłe zapalenia oskrzeli, zapalenia płuc, ropnie oraz zmiany grzybicze<sup>2,3,11,12,17-20</sup>. Krwiopłucie może także występować w przebiegu niektórych chorób układu krążenia, np. niewydolności serca (HF, *heart failure*), stenozy mitralnej, zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*), zapaleń naczyń<sup>5,11,17</sup>. Bywa również związane z zaburzeniami krzepnięcia, przy czym w części przypadków ma charakter jatrogenny i wynika ze stosowania leków przeciwkrzepliwych i przeciwplatektywnych<sup>5,9,19</sup>.

Pomimo przeprowadzania badań diagnostycznych w 9–42% przypadków nie udaje się ustalić przyczyny krwiopłucia<sup>1,12,13,19,20,21</sup>. Być może jego występowanie związane jest z zapaleniem błony śluzowej oskrzeli spowodowanym paleniem papierosów lub z nierozpoznanymi rozstrzeniami oskrzeli, malformacjami naczyniowymi czy zaburzeniami krzepnięcia<sup>1</sup>. W takich przypadkach wykazano pewną sezonowość występowania krwiopłucia, z największą ilością hospitalizacji późną zimą i wczesną wiosną, co może sugerować rolę zakażeń dróg oddechowych<sup>21</sup>.

## Krwioplucie związane z leczeniem przeciwzakrzepowym

Krwioplucie jest jednym z rzadszych powikłań krwotocznych związanych z leczeniem przeciwzakrzepowym, ustępując pod względem częstości zarówno krwawieniom z przewodu pokarmowego, dostawowym, jak i wewnątrzczaszkowym. Podczas leczenia antagonistami witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) czynnikami ryzyka krwiopłucia są: wiek >75 lat, przebyte krwawienie, INR >3 oraz obecność istotnej patologii płucnej (nowotwór, gruźlica itp.). Poważne krwawienia związane ze stosowaniem tej grupy leków występują z częstością 2–13% pacjentów w czasie obserwacji trwającej 6–30 miesięcy. Stosunkowo częste występowanie wysokich wartości INR (*international normalized ratio*), będących czynnikiem ryzyka krwawień, jest związane z trudnością przewidzenia efektu farmakologicznego danej dawki leku, co prowadzi do konieczności indywidualizacji dawki i monitorowania efektu terapeutycznego. Opisywane przypadki krwawienia pęcherzykowego w czasie stosowania VKA w większości przypadków związane były właśnie z nieświadomym przedawkowaniem leku lub z jednoczesnym stosowaniem leków wpływających na metabolizm acenokumarolu i warfaryny (tabela 1)<sup>22,23</sup>.

**Tabela.1.** Często stosowane leki nasilające działanie VKA.

Amoksycylina
Chinolony
Cefalosporyny II i III generacji
Sulfonamidy
Pochodne sulfonilomocznika
Allopurinol
Hormony tarczycy
Fibraty
Paracetamol
Tramadol
Inhibitory pompy protonowej
Antagoniści receptora H2
Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Ryzyko krwawienia wzrasta istotnie przy stosowaniu kilku leków o działaniu przeciwzakrzepowym, np. antagonisty wit. K oraz leku przeciwplatekowego. Nowe leki przeciwzakrzepowe (NOAC, *novel oral anticoagulants*) są inhibitorami trombiny (np. dabigatran) lub czynnika Xa (rywaroksaban, apiksaban, edoksaban). Charakteryzują się bardziej przewidywalnym działaniem farmakologicznym, w wyniku czego nie jest konieczne monitorowanie efektu terapeutycznego. Rzadziej wchodzi w interakcje z innymi lekami. Działanie rywaroksabanu i dabigatranu nasilają głównie leki hamujące glikoproteinę P lub enzymy cytochromu P450 (amiodaron, makrolidy, ketokonazol, itrakonazol, cyklosporyna). Opisywano również krwioplucie w wyniku interakcji między rywaroksabanem a mieszankami ziołowymi zawierającymi m.in. imbir, który ma działanie przeciwplatekowe<sup>24</sup>. Występowanie krwiopłucia w czasie terapii NOAC, w porównaniu z krwawieniami z przewodu pokarmowego (0,78 zdarzeń na 100 pacjentolat) czy krwawieniami śródczaszkowymi (0,33 zdarzeń na 100 pacjentolat), jest rzadkie (0,01 zdarzeń na 100 pacjentolat)<sup>25,26</sup>. W przypadku terapii krótkotrwałej, np. w ramach pozabiegowej profilaktyki przeciwzakrzepowej, częstość poważnych krwawień wynosi 1–2%. W większości są to krwawienia w miejscu zabiegu lub w obrębie przewodu pokarmowego; krwioplucie jest opisywane bardzo rzadko<sup>27,28</sup>. Podobnie jak w przypadku VKA, opisywane w przebiegu terapii NOAC krwotoki płucne były związane z wcześniejszym występowaniem chorób układu oddechowego (gruźlica, rozstrzenia oskrzeli, choroby

śródmiażdżowe)<sup>29,31</sup>. Ponadto czynnikami ryzyka krwawień w czasie terapii dabigatranem jest niska masa ciała oraz upośledzenie funkcji nerek<sup>32</sup>.

## Diagnostyka krwiopłucia

W diagnostyce przyczyn krwiopłucia, poza wywiadem, badaniem fizykalnym i podstawowymi badaniami laboratoryjnymi, pierwszym krokiem diagnostycznym jest zwykle RTG klatki piersiowej. Badanie to jest szybkie, łatwo dostępne i tanie, a ponadto nie wymaga specjalnego przygotowania pacjenta. W wielu przypadkach pozwala na wykazanie strony oraz przyczyny krwiopłucia, takiej jak: zmiany jamiste lub miękkie w płucach, nacieki nowotworowe czy rozstrzenia oskrzeli<sup>1,3,5,9,17</sup>. Czułość badania jest jednak niska, dlatego u chorych z prawidłowym RTG należy wykonać tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej. Jest to badanie nieinwazyjne, które z dużo większą czułością niż RTG pozwala wykryć zmiany patologiczne w obrębie klatki piersiowej, w tym zmiany położone obwodowo, niedostępne badaniu bronchofiberoskopowemu<sup>3,17</sup>. Należy je wykonać zawsze w przypadku dużego krwiopłucia oraz w sytuacjach, gdy obraz RTG klatki piersiowej jest nieprawidłowy, ale nie pozwala w sposób jednoznaczny rozpoznać przyczyny krwiopłucia<sup>1,5,9,12,17,26,33</sup>. Badanie CT klatki piersiowej należy wykonać także u osób z niewielkim krwiopłuciem i prawidłowym wynikiem badania RTG klatki piersiowej przy występowaniu czynników ryzyka raka płuca (wiek >40 lat i palenie tytoniu >30 paczkolet)<sup>1,5,19,26,33</sup>. W przypadku podejrzenia zmian naczyniowych należy wykonać angiografię tętnic oskrzelowych. Metoda ta pozwala nie tylko wykazać zmiany będące przyczyną krwiopłucia, ale w wielu przypadkach masywnego krwawienia umożliwia zaplanowanie dalszego leczenia<sup>9,33</sup>.

U większości chorych z istotnym krwiopłuciem należy także wykonać bronchofiberoskopię. Pozwala ona potwierdzić krwawienie z dolnych dróg oddechowych, określić jego miejsce, a w wielu przypadkach także przyczynę. Choć jest metodą mniej czułą niż CT w wykrywaniu przyczyn krwawienia, pozwala na pobranie materiału z dróg oddechowych do dalszych badań mikrobiologicznych, cytologicznych czy histopatologicznych<sup>1-3,9</sup>. Optymalny czas przeprowadzenia bronchofiberoskopii pozostaje kontrowersyjny. Wczesne wykonanie badania zwiększa prawdopodobieństwo określenia miejsca krwawienia. Jednak w niemasywnym krwiopłuciu odroczenie badania nie zmienia zwykle decyzji terapeutycznych<sup>12</sup>. W przypadku masywnego krwiopłucia sztywna bronchoskopia daje większe możliwości zachowania drożności dróg oddechowych, ich oczyszczania czy wentylacji<sup>12,33</sup>.

## Postępowanie w przypadku krwiopłucia

Postępowanie u chorych z krwiopłuciem uzależnione jest od jego nasilenia. Za krwiopłuciem masywnym, zagrażającym życiu przemawiają: spadek saturacji, duszność, sinica, zaburzenia świadomości, zwiększona praca oddechowa<sup>2</sup>.

W krwiopłuciu łagodnym postępowanie opiera się przede wszystkim na leczeniu przyczynowym, np. zakażenia dróg oddechowych<sup>2</sup>. Zwyczajowo stosuje się również etamsylat oraz kwas traneksamowy. Skuteczność kwasu traneksamowego oceniono w analizie Cochrane'a. Na podstawie dostępnych randomizowanych badań stwierdzono, że w czasie pierwszych siedmiu dni leczenia nie ma różnicy między kwasem traneksamowym a placebo w zakresie czasu trwania i objętości krwawienia. Biorąc pod uwagę cały czas leczenia, kwas traneksamowy prowadził do skrócenia czasu krwawienia. Nie stwierdzono również częstszego występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych stosujących kwas traneksamowy<sup>34</sup>. W badaniu Marquez-Martin oceniano efekt

miejscowego podania kwasu traneksamowego w przypadkach krwawienia jatrogennego (zranienie w czasie bronchoskopii) lub niejatrogennego. O ile w przypadku krwawienia jatrogennego udało się je zatrzymać we wszystkich przypadkach, w krwawieniach niejatrogennych ustąpienie uzyskano w 39% przypadków. Skuteczność leku była najmniejsza wśród pacjentów z rozstrzeniami oskrzeli oraz rakiem płuca<sup>35</sup>. Masywne krwawienie jest zawsze wskazaniem do hospitalizacji. Chory powinien być monitorowany. Konieczne jest założenie wkłucia dożylnego, oznaczenie grupy krwi i zabezpieczenie koncentratu krwinek czerwonych do przetoczenia. Leczenie zaczyna się od podania tlenu. Jeśli znane jest miejsce krwawienia, chorego sadza się lub kładzie tak, aby było one położone jak najniżej (np. ułożenie na tym boku, po której stronie jest krwawienie umożliwia wentylację drugiego płuca)<sup>12</sup>. Należy rozważyć podanie leków przeciwkaszlowych i uspokajających<sup>2</sup>. Podaje się także empirycznie szerokospektralne antybiotyki, z jednej strony w celu leczenia zakażenia, jeśli było przyczyną krwiopłucia, ale także żeby zapobiegać powikłaniom w postaci zapalenia płuc<sup>1</sup>. Należy unikać zabiegów fizjoterapeutycznych.

Przy masywnym krwiopłuciu, jeśli rozwija się niewydolność oddechowa lub chory nie jest w stanie oczyścić dróg oddechowych z krwi, należy podjąć działania zapewniające drożność dróg oddechowych. Konieczna może być intubacja celem zablokowania oskrzela, z którego napływa krew, i poprawy wentylacji drugiego płuca<sup>1,12</sup>. Bronchoskopia umożliwia w masywnym krwiopłuciu nie tylko określenie miejsca krwawienia, ale również udrożnienie dróg oddechowych i poprawę wentylacji<sup>2</sup>. Jeśli jest to możliwe, badanie powinno się przeprowadzić sztywnym bronchoskopem, co umożliwia skuteczne oczyszczenie dróg oddechowych ze skrzepów. Podczas bronchoskopii można płukać miejsce krwawienia zimną solą fizjologiczną (w temp. 4°C w porcjach po 50 ml) lub roztworem adrenaliny (1:20 000). Niektórzy autorzy sugerują, żeby adrenalinę zastąpić pochodnymi hormonu antydiuretycznego np. terlipresyną czy ornipresyną. Stosuje się także nierozcieńczony kwas traneksamowy (500 mg) lub roztwory fibrynogenu z trombiną<sup>36</sup>. W masywnych krwawieniach podawanie leków do drzewa oskrzelowego bywa jednak nieskuteczne, gdyż lek zostaje rozcieńczony dużą ilością napływającej krwi<sup>12</sup>. W zagrażającym życiu krwawieniu można również wprowadzać do dróg oddechowych specjalne katetery z balonem, implantować stenty lub silikonowe korki. Stosuje się laseroterapię, fotokoagulację lub elektrokoagulację<sup>1,2,12</sup>. W niektórych ośrodkach podaje się empirycznie 10% roztwór NaCl w iniekcjach dożylnych po 10–20 ml, z możliwością eskalacji dawki do 60 ml<sup>11</sup>. Skuteczność takiego postępowania nie została jednak potwierdzona żadnymi badaniami kontrolowanymi placebo.

Inną możliwością terapeutyczną jest embolizacja tętnic oskrzelowych, która polega na podaniu materiału embolizującego do tych naczyń<sup>13</sup>. Stosuje się ją u chorych, u których inne, przyczynowe leczenie nie jest możliwe, np. przy przeciwwskazaniach do zabiegu operacyjnego. Może być też leczeniem pomostowym w celu stabilizacji stanu pacjenta przed planowanym leczeniem operacyjnym lub w oczekiwaniu na efekt farmakoterapii<sup>12</sup>. Leczenie operacyjne prowadzi się w wybranych przypadkach masywnego krwiopłucia, po ustabilizowaniu stanu pacjenta<sup>9</sup>.

W przypadku krwiopłucia związanego ze stosowaniem leków przeciwkrzepliwych leczenie przyczynowe jest zależne od mechanizmu działania leku. W przypadku istotnego krwawienia podczas stosowania antagonistów witaminy K należy wstrzymać leczenie VKA oraz podać dożylnie 5–10 mg witaminy K (fitomenadionu) i koncentrat czynników protrombiny. Ewentualnie można przetoczyć świeżo mrożone osocze (10–15 ml/kg m.c.). Witamina K w ciągu 3–5 godz. znosi hamujący wpływ antagonistów na  $\gamma$ -hydroksylację czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K. Koncentrat czynników protrombiny normalizuje INR w ciągu ok. 15 minut. W przypadku antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K dostępne są antidota (dla dabigatranu – idarucizumab, dla antagonistów czynnika Xa – andeksanet). Skuteczne jest również podanie koncentratu czynników protrombiny. Biorąc jednak pod uwagę krótki okres działania NOAC, w przypadku krwawień niewielkich przeczekanie bywa korzystniejsze niż intensywne metody leczenia.


Po zaprzestaniu podaży NOAC prawidłowa hemostaza powraca w ciągu 12–24 godzin. Działanie heparyny znosi się podaniem siarczanu protaminy w dawce 1 mg na każde 100 IU heparyny niefrakcjonowanej podanej w ciągu ostatnich trzech godzin. W przypadku terapii heparyną drobnocząsteczkową zaleca się podanie dawki 1 mg protaminy na 100 j. aktywności anty-Xa.

## PIŚMIENNICTWO

1. Cordovilla R, Nunez Ares A, Cosano Povedano FJ, et al. Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Arch Bronconeumol*. 2016;52:368–377.
2. Ittrich H, Bockhorn M, Klose H, Simon M. The Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114:371–381.
3. Gagnon S, Quigley N, Dutau H, et al. Approach to Hemoptysis in the Modern Era. *Can Respir J*. 2017;2017:1565030.
4. Lee YJ, Lee SM, Park JS, et al. The clinical implications of bronchoscopy in hemoptysis patients with no explainable lesions in computed tomography. *Respir Med*. 2012;106:413–419.
5. Bidwell JL, Pachner RW. Hemoptysis: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2005;72:1253–1260.
6. Itoh M, Oh-Ishi S, Nemoto K, et al. A Case of Diffuse Alveolar Hemorrhage Associated With Tegafur Plus Uracil and Warfarin Therapy. *Clin Med Insights Case Rep*. 2011;4:73–77.
7. Amirana M, Frater R, Trischwell P, et al. An aggressive surgical approach to significant hemoptysis in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1968;97:187–192.
8. Corey R, Hla KM. Major and massive hemoptysis: reassessment of conservative management. *Am J Med Sci*. 1987;294:301–309.
9. Larci AR, Franchi P, Occhipinti M, et al. Diagnosis and management of hemoptysis. *Diagn Interv Radiol*. 2014;20:299–309.
10. Ibrahim WH. Massive haemoptysis: the definition should be revised. *Eur Respir J*. 2008;32:1131.
11. Jusyk K, Siemińska A, Jassem E. Krwioplucie-przyczyny, rozpoznanie i leczenie. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2017;4:166–173.
12. Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration*. 2010;80:38–58.
13. Khalil A, Fedida B, Parrot A, et al. Severe hemotysis: from diagnosis to embolisation. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96:775–788.
14. McCullagh A, Rosenthal M, Wanner A, et al. The bronchial circulation--worth a closer look: a review of the relationship between the bronchial vasculature and airway inflammation. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:1–13.
15. McDonald DM. Angiogenesis and remodeling of airway vasculature in chronic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:S39–S45.
16. Khalil A, Parrot A, Nedelcu C, et al. Severe hemoptysis of pulmonary arterial origin: signs and role of multidetector row CT angiography. *Chest*. 2008;133:212.
17. Tsoumakidou M, Chrysofakis G, Tsiligianni I, et al. A prospective analysis of 184 hemoptysis cases: diagnostic impact of chest X-ray, computed tomography, bronchoscopy. *Respiration*. 2006;73:808–814.
18. Herth F, Ernst A, Becker HD. Long-term outcome and lung cancer incidence in patients with hemoptysis of unknown origin. *Chest*. 2001;120:1592–1594.
19. Mondoni M, Carlucci P, Parazzini EM, et al. Observational, multicentre study on the epidemiology of haemoptysis. *Eur Respir J*. 2018;51(1).
20. Mondoni M, Carlucci P, Job S, et al. Observational, multicentre study on the epidemiology of haemoptysis. *Eur Respir J*. 2018;51:1701813.
21. Boulay F, Berthier F, Sisteron O, Gendreike Y. Seasonal Variation in Cryptogenic and Noncryptogenic Hemoptysis Hospitalizations in France. *Chest*. 2000;118:440–444.
22. Kunal S, Bagarhatta R, Singh S, Sharma SK. Warfarin-induced diffuse alveolar hemorrhage: Case report and a review of the literature. *Lung India*. 2019;36:534–539.
23. Heffler E, Campisi R, Ferri S, Crimi N. A Bloody Mess: An Unusual Case of Diffuse Alveolar Hemorrhage Because of Warfarin Overdose. *Am J Ther*. 2016;23:e1280–e1283.
24. Gressenberg P, Rief P, Jud P, et al. Increased Bleeding Risk in a Patient With Oral Anticoagulant Therapy and Concomitant Herbal Intake - A Case Report. *EJIFCC*. 2019;30:95–98.
25. The executive steering committee on behalf of the ROCKET AF study investigators: Rivaroxaban – once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: rationale and design of Rocket study. *Am Heart J*. 2010;159:340–347.



26. Hylek E, Held C, Alexander J. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin – the Aristotle trial. *JACC*. 2014;63:2141–2147.
27. Eriksson B, Dahl O, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2178–2185.
28. Eriksson B, Dahl O, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370: 949–956.
29. Chen BC, Sheth NR, Dadzie KA, et al. Hemodialysis for the Treatment of Pulmonary Hemorrhage From Dabigatran Overdose. *Am J kidney Dis*. 2013;62:591–594.
30. Hayama M, Inoue H, Wada H, Mio T. Massive haemoptysis following dabigatran administration in a patient with bronchiectasis. *BMJ Case Rep*. 2014;19;2014:bcr2013201001.
31. Husari A, Beydoun A, Sheik Ammar A, et al. The untold story of Dabigatran etexilate: alveolar hemorrhage in an elderly patient with interstitial pulmonary fibrosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35:81–82.
32. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *NEJM*. 2012;366:864–866.
33. Ketai LH, Mohammed TL, Kirsch J, et al. ACR appropriateness criteria hemoptysis. *J Thorac Imaging*. 2014;29: W19–22.
34. Prutsky G, Domecq JP, Salazar CA, Accinelli R. Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD008711.
35. Marquez-Martin E, Vergara D, Martin-Juan J, et al. Endobronchial administration of tranexamic acid for controlling pulmonary bleeding: a pilot study. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2010;17:122–125.
36. De Gracia J, de la Rosa D, Catallan E, et al. Use of endoscopic fibrinogen-thrombin in the treatment of severe hemoptysis. *Respir Med*. 2003;97:790–795.



# Możliwości bezpiecznej terapii przeciwalergicznej u chorych obciążonych schorzeniami układu krążenia

Marta Chełmińska, Ewa Lewicka

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Leki stosowane w terapii chorób alergicznych mogą wywoływać działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego
- Leki przeciwhistaminowe stanowią potencjalnie bezpieczną grupę leków stosowaną w leczeniu przeciwalergicznym
- Glikokortykosteroidy szeroko wykorzystywane w leczeniu chorób alergicznych mogą być przyczyną zaburzeń ze strony układu krążenia, łącznie ze zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych
- $\beta_2$ -mimetyki stosowane w dużych dawkach mają także zdolność pobudzania receptorów typu  $\beta_1$ , które występują np. w mięśniu sercowym, co może powodować działania niepożądane, takie jak tachyarytmie
- Leki biologiczne stosowane w leczeniu astmy ciężkiej (omalizumab, mepolizumab, benralizumab) cechują się bardzo wysokim stopniem bezpieczeństwa
- Cyklosporyna, stosowana w leczeniu pokrzywek oraz atopowego zapalenia skóry jest lekiem o wysokim profilu bezpieczeństwa, natomiast w dawkach stosowanych w transplantologii istnieje ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych
- Powszechnie stosowane leki obkurczające błonę śluzową nosa cechują się wysokim profilem bezpieczeństwa ich stosowania

## Wprowadzenie

Najistotniejszym elementem terapii chorób alergicznych jest izolacja od czynników wywołujących objawy. Poza unikaniem ekspozycji leczenie przyczynowe obejmuje również prowadzenie immunoterapii swoistej. Niestety nie zawsze możliwe jest zastosowanie powyższych metod. Dlatego też konieczna jest farmakoterapia objawowa. Alergia towarzyszy chorym przez wiele lat, a jej odpowiednie leczenie pozwala na złagodzenie objawów i poprawę komfortu życia. Zaniechanie terapii może natomiast prowadzić do nasilania się dolegliwości. Pomimo ogólnodostępności niektórych leków należy podkreślić, że chory powinien przyjmować je po konsultacji z lekarzem. W terapii chorób alergicznych stosuje się wiele grup leków, które przedstawiono poniżej, uwzględniając możliwość wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego.

## Leki przeciwhistaminowe

Leki przeciwhistaminowe są powszechnie stosowane w terapii chorób alergicznych. Jest to grupa potencjalnie bezpieczna, aczkolwiek niecałkowicie pozbawiona działań niepożądanych. Na rynku farmaceutycznym dostępne są preparaty przeciwhistaminowe w postaci doustnej, donosowej, dospójówkowej, dożylniej, domięśniowej i miejscowej na skórę.

Jednym z pierwszych leków, dla którego udowodniono jego wpływ na serce, był astemizol. Pomimo obiecujących wyników wstępnych badań późniejsze próby kliniczne przeprowadzone wśród ludzi oraz zwierząt, dotyczące bezpieczeństwa stosowania zarówno astemizolu, jak i terfenadyny, wykazały, że leki te hamują kanały potasowe w komórkach mięśnia sercowego<sup>1,2</sup>. Konsekwencją tego jest opóźnienie repolaryzacji mięśnia komór, klinicznie objawiającej się wydłużeniem odstępu QTc, co powoduje wzrost ryzyka wystąpienia zagrażających życiu tachyarytmii komorowych. Ryzyko to wzrasta głównie w trakcie terapii dużymi dawkami leków (przekraczającymi wskazania rejestracyjne i zalecane), często w przypadku interakcji metabolicznych z innymi lekami, u chorych z wrodzonym zespołem wydłużonego QT lub w specyficznych warunkach, np. niedotlenienia mięśnia sercowego<sup>2-4</sup>. Powyższe leki zostały wycofane z użycia ze względu na duże ryzyko sercowo-naczyniowych objawów niepożądanych<sup>4,5</sup>. Kolejne badania pokazały, że blokowanie kanałów potasowych dotyczy tylko wymienionych powyżej leków przeciwhistaminowych, natomiast nie wykazano tej zależności dla pozostałych, poza hydroksyzyną i prometazyną, żaden z nich nie znajduje się na liście leków przeciwwskazanych u pacjentów z zespołem wydłużonego QT<sup>6</sup>. Dla wszystkich nowych leków z tej grupy każdorazowo przeprowadza się przed rejestracją badania dotyczące ich wpływu na odstęp QTc. W nowych wytycznych dotyczących pokrzywek przewlekłych wskazuje się jednak, że ich leczenie dużymi dawkami leków przeciwhistaminowych (czterokrotność zwykłej dawki) może mieć taki wpływ. Jednak cały czas brak jest wystarczającej liczby badań na ten temat przeprowadzonych w dużej populacji pacjentów dla wszystkich leków przeciwhistaminowych nowej generacji, z uwzględnieniem zwiększonej dawki leku. Stosunkowo najwięcej badań tego typu przeprowadzono dla bilastyny. Stosowane dawki od 20 do 100 mg (pięciokrotna dawka zarejestrowana) u 30 zdrowych ochotników nie wpływały na zapis EKG ani na czas trwania odstępu QTc<sup>7</sup>. Przyjmuje się więc, że bezpieczeństwo kardiologiczne bilastyny jest bardzo duże, a wpływ leku na EKG i repolaryzację mięśnia sercowego jest taki sam jak placebo<sup>8,9</sup>.

W tabeli 1 przedstawiono dostępne aktualnie leki przeciwhistaminowe oraz omówiono możliwe działania niepożądane.

**Tabela 1.** Leki przeciwhistaminowe stosowane w leczeniu chorób alergicznych

Droga podania leku	Dostępne preparaty	Mechanizm działania	Działania niepożądane	Uwagi
doustna	I generacja: cyproheptadyna dimetynden hydroksyzyna klemastyna prometazyna II generacja: azelastyna cetyryzyna dezloratadyna ebastyna feksofenadyna ketotifen lewocetyryzyna loratadyna mizolastyna rupatadyna bilastyna	hamowanie działania histaminy	senność zawroty głowy suchość w jamie ustnej zatrzymanie moczu zaburzenia widzenia zwiększenie masy ciała zmniejszenie wydzielania łez (głównie leki I generacji)	aktualne rekomendacje: alergiczny nieżyt nosa i spojówek – leki II generacji alergie skórne – leki I i II generacji
Iniekcyjna	antazolina (i.m.) klemastyna (i.v.)		nudności wymioty <b>wzrost ciśnienia tętniczego</b> senność upośledzenie koncentracji	
donosowa	antazolina azelastyna lewokabastyna		kichanie pieczenie mrowienie w nosie	w łagodnym alergicznym nieżycie nosa jako leczenie doraźne lub przewlekłe mogą być łączone z donosowymi lekami obkurczającymi naczynia krwionośne
dospojówkowe	emedastyna ketotifen lewokabastyna oloptdyna		podrażnienie ból oczu	zmniejszają świąd i łzawienie w alergicznym zapaleniu spojówek
na skórę	bamipina dimetynden	zmniejszają podrażnienie, świąd i obrzęk skóry, działają miejscowo znieczulająco	suchość pieczenie skóry podrażnienie skóry	stosowane w stanach przebiegających ze świądem skóry

## Leki obkurczające błonę śluzową nosa

Leki obkurczające błonę śluzową nosa są powszechnie stosowane, doustnie i donosowo, nie tylko w alergii, ale również w infekcjach górnych dróg oddechowych. Ich popularność wymknęła się spod kontroli i można śmiało powiedzieć o nadużywaniu niektórych substancji oraz o uzależnieniach pacjentów od kropli i aerozoli zawierających ksylometazolinę czy oksymetazolinę. Prowadzone są stale badania oceniające bezpieczeństwo ich stosowania.

Badanie Bilici opublikowane w 2011 roku dotyczyło oceny wpływu pseudoefedryny na częstość rytmu serca (HR, *heart rate*) u dzieci chorujących na alergiczny nieżyt nosa<sup>10</sup>. Dolegliwościami zgłaszanymi przez dzieci były wyciek z nosa (100%), kaszel (68%), zmęczenie (48%), ból gardła

(36%) i ból głowy (28%). Wśród 25 dzieci (18 dziewcząt i 7 chłopców w wieku od 4 do 17,9 lat) oceny dokonywano 24 godziny przed i w czwartej dobie leczenia pseudoefedryną. Spośród 25 pacjentów, u których oceniano zapis Holtera, pojedyncze dodatkowe pobudzenia nadkomorowe obserwowano u jednego badanego przed podaniem pseudoefedryny, których nie stwierdzono powtórnie w zapisie kontrolnym u tego pacjenta w czwartym dniu badania. U innego pacjenta zaobserwowano pojedyncze dodatkowe pobudzenia komorowe w czwartym dniu badania holterowskiego. Żaden z pacjentów nie skarżył się na ból w klatce piersiowej ani na kołatanie serca. Nie obserwowano częstoskurczu nadkomorowego, częstoskurczu komorowego ani migotania komór. Nie stwierdzono istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w częstości akcji serca ani w wartościach parametrów zmienności rytmu serca przed leczeniem oraz w czwartym dniu leczenia. Autorzy wysnuli wniosek, że terapeutyczne dawki pseudoefedryny nie wiążą się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca u dzieci bez innych problemów zdrowotnych z wyjątkiem nieżyty nosa<sup>10</sup>. Metaanaliza opublikowana w 2005 roku na temat wpływu doustnej pseudoefedryny na ciśnienie krwi (BP, *blood pressure*) i HR dotyczyła populacji dorosłych. Z dostępnych prac wyodrębniono dane dotyczące ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*), rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) i HR<sup>11</sup>. Łącznie analizie poddano 1285 chorych. Pseudoefedryna powodowała niewielki, ale istotny statystycznie wzrost SBP i HR, bez wpływu na DBP. U pacjentów z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym stwierdzono podobny wzrost SBP. Wyższe dawki i preparaty o natychmiastowym uwalnianiu były związane z większym wzrostem BP. Zwraca uwagę, że w badaniach z większym udziałem kobiet stwierdzano mniejszy wzrost BP i/lub HR. Natomiast krótszy czas stosowania wiązał się z większym wzrostem SBP i DBP<sup>11</sup>.

W tabeli 2 przedstawiono aktualnie dostępne preparaty z tej grupy z uwzględnieniem działań niepożądanych.

**Tabela 2.** Leki obkurczające błonę śluzową nosa

Droga podania leku	Dostępne preparaty	Mechanizm działania	Działania niepożądane	Uwagi
doustne	efedryna fenylefryna pseudoefedryna	skurcz naczyń krwionośnych	ból głowy, drażliwość, tachykardia niewskazane przy: chorobach układu krążenia, jaskrze, nadczynności tarczycy, chorobach psychicznych, przerostie gruczołu krokowego, ciąży	stosowane samodzielnie lub w połączeniu z lekami przeciwhistaminowymi, stosowane głównie w leczeniu alergicznego nieżyty nosa
donosowe	efedryna oksymetazolina tetryzolina ksylometazolina nafazolina	skurcz naczyń krwionośnych	połekowy nieżyt nosa w wyniku stosowania dłuższego niż 5–7 dni, wysuszenie, pieczenie, owrzodzenie, czasami perforacja błony śluzowej nosa	szybkie, krótkotrwałe zmniejszenie „blokady” nosa

Preparaty nafazoliny są także stosowane dospojówkowo samodzielnie lub w preparatach łączonych z lekami przeciwhistaminowymi. Podobnie jak leki obkurczające błonę śluzową nosa, powodują poprzez skurcz naczyń krwionośnych zmniejszenie przekrwienia spojówek. Przedłużone podawanie leku powyżej 2–4 dni może wywołać nawrót dolegliwości.

## Glikokortykosteroidy w leczeniu alergii

Glikokortykosteroidy to grupa leków szeroko wykorzystywana w terapii wielu chorób, w tym alergicznych. Zawdzięczają to swojemu wielokierunkowemu mechanizmowi działania, przeciwzapalnemu i immunosupresyjnemu. Niestety, wraz z ich skutecznością pojawiają się działania niepożądane. Od tych najprostszych, jak powikłania grzybicze po terapii wziewnej, do ciężkich powikłań w postaci supresji kory nadnerczy czy zaburzeń dotyczących układu krążenia. Wykazano, że terapia tymi lekami zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ryzyko wystąpienia powikłań zależy od wielkości stosowanej dawki oraz czasu prowadzonej terapii. Nie znika on nawet wtedy, gdy steroidy stosowane są miejscowo. Według danych z literatury przyjmowanie glikokortykosteroidów może przyczyniać się do rozwoju nadciśnienia tętniczego (HTN, *hypertension*), niedokrwienia mięśnia sercowego, niewydolności serca (HF, *heart failure*), a według niektórych badań także do udarów mózgu. Steroidoterapia może prowadzić do rozwoju zaburzeń będących elementami zespołu metabolicznego. W patogenezie uwzględnia się wpływ glikokortykosteroidów na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*), układ autonomiczny, pobudzanie receptora mineralokortykosteroidowego, wzrost syntezy lipokortyny, przez co zmniejsza się synteza prostacykliny, prowadząc do obkurczenia naczyń krwionośnych i zmniejszenia ich przepuszczalności. Do innych zaburzeń, które w przebiegu tej terapii mogą się rozwijać, zalicza się: osteoporozę, miopatię, zaburzenia elektrolitowe i metaboliczne. Trudno jednak określić, w jakim stopniu sama terapia wpływa na wystąpienie powikłań, a w jakim choroba, z której powodu stosowane są te leki. Warto również pamiętać o negatywnym wpływie na organizm steroidów anabolicznych, których przyjmowanie zazwyczaj nie jest elementem terapii.

Najczęstszą przyczyną zgonów u pacjentów z zespołem Cushinga są powikłania sercowo-naczyniowe<sup>12</sup>. Śmiertelność u tych chorych jest 2–5-krotnie większa w porównaniu z ogólną populacją<sup>12</sup>. Fardet i wsp. wykazali, że ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych jest największe u osób, u których pod wpływem steroidoterapii rozwinęły się objawy jatrogennego zespołu Cushinga<sup>14</sup>. Liczne czynniki związane ze steroidoterapią wpływają na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należą do nich przede wszystkim czas trwania terapii i dawka leku, a także wiek, płeć, schemat przyjmowania leku, palenie papierosów, wyjściowe stężenie cholesterolu<sup>15</sup>. Ryzyko wystąpienia powikłań jest większe, gdy steroidy są przyjmowane w sposób ciągły, w porównaniu ze stosowaniem terapii przerywanej<sup>12</sup>. Glikokortykosteroidy prowadzą także do zmian w układzie krzepnięcia i fibrynolizy, zwiększając syntezę fibrynogenu i zmniejszając syntezę aktywatora plazminogenu oraz fosfolipazy A2<sup>16</sup>.

Rozwój HTN pod wpływem przyjmowania glikokortykosteroidów może wynikać z różnych mechanizmów – wpływu leku na RAAS, układ autonomiczny, działania mineralokortykosteroidowego oraz wpływu na syntezę czynników regulujących tonus naczyń<sup>13</sup>. Bierze się pod uwagę także zwiększoną syntezę erytropoetyny oraz wzrost objętości wewnątrznaczyniowej<sup>17,18</sup>. Badanie Fardet nie wykazało istotnego wzrostu ciśnienia tętniczego podczas krótkotrwałej terapii steroidami, natomiast Souverein wskazał, że stosowanie steroidów zwiększa ryzyko rozwoju HF i niedokrwienia mięśnia sercowego oraz że ryzyko to rośnie wraz ze stosowaną dawką<sup>18,19</sup>. Pośrednim dowodem na negatywny wpływ steroidów na układ sercowo-naczyniowy jest fakt, że u pacjentów po adrenalectomii z powodu zespołu Cushinga dochodzi do poprawy różnych parametrów, takich jak: BP, poziomu glukozy, masy ciała<sup>20</sup>. Terzola i wsp. oceniali pacjentów z zespołem Cushinga po skutecznym leczeniu operacyjnym, wykazując poprawę w zakresie kontroli BP oraz wyrównania cukrzycy (obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej)<sup>21</sup>.

Stosowane glikokortykosteroidy oraz możliwe działania niepożądane przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3.** Glikokortykosteroidy stosowane w terapii chorób alergicznych

Droga podania leku	Dostępne preparaty	Mechanizm działania	Działania niepożądane	Uwagi
doustnie, dożylnie	metyloprednizolon prednizon prednizolon triamcinolon (lek doustny)	wielopoziomowe działanie przeciwzapalne	zwiększenie masy ciała, <b>podwyższenie ciśnienia tętniczego</b> i stężenia glukozy we krwi, zatrzymanie wody w organizmie, <b>zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zakrzepica</b> , osłabienie mięśni i kości, rozstępy skórne	– najskuteczniejsze leki w zaostrzeniu chorób alergicznych oraz w stanach zagrożenia życia – krótkotrwałe stosowanie zazwyczaj bezpieczne dla chorego
wziewne	beklometazon budezonid cyklezonid flutykazon mometazon	wielopoziomowe działanie przeciwzapalne	chrypka, grzybica jamy ustnej	– najskuteczniejsze leki w leczeniu astmy, stosowane samodzielnie albo w preparatach łączonych z betamimetykami długo działającymi – konieczne każdorazowe dokładne płukanie gardła po zastosowaniu
donosowe	beklometazon budezonid flutykazon mometazon	wielopoziomowe działanie przeciwzapalne	wysuszenie lub podrażnienie błony śluzowej nosa, miejscowe krwawienie	najskuteczniejsze leki w terapii nieżytów nosa
glikokortykosteroidy stosowane na skórę	betametazon hydrokortyzon flutykazon mometazon triamcinolon	wielopoziomowe działanie przeciwzapalne	rozstępy skórne, rozszerzenie naczyń skórnych, zanik skóry	– leki stosowane w terapii atopowego zapalenia skóry/alergicznego wyprysku kontaktowego – stosowane pod postacią emulsji, kremów, maści – stosowane samodzielnie lub w postaci preparatów złożonych (np. z antybiotykiem)
glikokortykosteroidy stosowane do worka spojówkowego	deksametazon flufrokortyzon fluorometolon hydrokortyzon	wielopoziomowe działanie przeciwzapalne	w razie długotrwałej terapii, ryzyko uszkodzenia wzroku	powinny być stosowane wyłącznie na zlecenie okulisty!

## Kromony w leczeniu alergii

Kolejną grupą leków stosowanych w leczeniu chorób alergicznych są kromony. Głównym przedstawicielem jest kromoglikan dwusodowy. Występuje on w preparatach stosowanych donosowo, dospojówkowo i wziewnie. Wykazuje działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie komórek tucznych i w umiarkowany sposób łagodzi objawy alergii, takie jak świąd nosa, kichanie i wodnisty wyciek. Kromony są dobrze tolerowane, co jest ich niewątpliwą zaletą, ale w porównaniu z lekami przeciwhistaminowymi i sterydami są mniej skuteczne. Do pojedynczych działań niepożądanych należą przy stosowaniu wziewnym: kaszel, chrypka, suchość w jamie ustnej, a przy podaniu donosowym i dospojówkowym – (bardzo rzadko) miejscowe podrażnienie. Nie obserwowano działań niepożądanych tych leków w zakresie układu sercowo-naczyniowego<sup>22</sup>.

## Leki antyleukotrienowe

Leki antyleukotrienowe, nazywane antagonistami leukotrienów, to grupa leków, która znalazła zastosowanie w leczeniu astmy. Ich działanie polega na hamowaniu syntezy leukotrienów cysteinyłowych (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> i LTE<sub>4</sub>) albo blokowaniu receptorów leukotrienowych w ścianie oskrzeli. Leki te nie przerywają napadów astmy, ale mogą być stosowane w celu zapobiegania im. Są dobrze tolerowane, nie zanotowano działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego. Preparatami należącymi do tej grupy są zafirlukast i montelukast, leki zarejestrowane w leczeniu astmy oraz nieżyty błony śluzowej nosa. Łagodzą także objawy oczne związane z zapaleniem alergicznym spojówek<sup>23</sup>.

## β<sub>2</sub>-mimetyki

β<sub>2</sub>-mimetyki stanowią grupę leków, która w dawkach terapeutycznych pobudza selektywnie receptory adrenergiczne typu β<sub>2</sub>. Stosowane w dużych dawkach mają także zdolność pobudzania receptorów typu β<sub>1</sub>, które występują np. w mięśniu sercowym, co może spowodować tachykardię. β<sub>2</sub>-mimetyki mogą także zmniejszać stężenie potasu w surowicy, dlatego należy kontrolować jego stężenie w czasie leczenia. Do innych działań niepożądanych należą wzrost BP, niepokój, bóle i zawroty głowy, drżenia mięśniowe, suchość błon śluzowych jamy ustnej, bardzo rzadko reakcje alergiczne. Przeciwwskazaniami do krótko działających β<sub>2</sub>-mimetyków wziewnych są nadwrażliwość na składniki preparatu lub kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory. U osób z HTN wskazana jest częstsza kontrola BP podczas ich stosowania, gdyż konieczna może być modyfikacja leczenia hipotensyjnego.

W ostatnim czasie coraz więcej uwagi poświęca się β<sub>2</sub>-mimetykom długo działającym (LABA, *long-acting beta agonists*), które pomimo prawidłowego stosowania mogą powodować ogólnoustrojowe działania niepożądane<sup>24</sup>. Jak wcześniej wspomniano, pobudzenie receptorów β<sub>2</sub> powoduje zwiększenie HR, co wiąże się ze wzrostem zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. Wzrost HR może wynikać z bezpośredniego pobudzenia receptorów β<sub>2</sub> w sercu, jak również wystąpić odruchowo w reakcji na rozszerzenie łożyska naczyniowego. Skrócenie czasu rozkurczu lewej komory skutkuje spadkiem perfuzji wieńcowej, co dodatkowo utrudnia zbilansowanie podwyższonego zapotrzebowania energetycznego serca<sup>25</sup>. Wykazano, że podwyższona HR w patofizjologii chorób układu sercowo-naczyniowego jest czynnikiem pogarszającym rokowanie u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS, *chronic coronary syndrome*)<sup>26,27</sup>. Farmakoterapia obniżająca HR ogranicza śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych<sup>27,28</sup>. Inną grupę zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas terapii LABA stanowią zaburzenia rytmu serca wynikające z zaburzeń elektrolitowych (hipokaliemia) i/lub wydłużonego odstępu QT (QTc). W badaniach nad podawanymi drogą wziewną nieselektywnymi β-agonistami, takimi jak adrenalina czy izoprenalina, wykazano istotne zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego podczas ich stosowania<sup>29</sup>. W badaniu Guhana przeprowadzonym w grupie 16 zdrowych ochotników porównywano wpływ różnych dawek salmeterolu i formoterolu, między innymi na HR, SBP, DBP oraz stężenie potasu. Uczestnicy badania zostali przydzieleni losowo do przyjmowania jednej z trzech dawek formoterolu (24, 48 lub 96 μg), salmeterolu (100, 200 lub 400 μg) lub placebo, a następnie poddani 8-godzinnej monitorowaniu parametrów klinicznych i biochemicznych. Wykazano zależny od dawki wzrost HR oraz obniżenie DBP i stężenia potasu. Zgodnie z oczekiwaniami zmiany parametrów obserwowano wcześniej w przypadku formoterolu, zaś dłużej utrzymywały się po zastosowaniu salmeterolu<sup>30</sup>. W innym badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów z łagodną lub umiarkowaną astmą porównywano cztery



dawki formoterolu (12, 24, 48 lub 96 µg) względem placebo. W przypadku rekomendowanej dawki 12 µg nie stwierdzono negatywnego wpływu na parametry układu sercowo-naczyniowego. Dawka 24 µg powodowała nieznaczne obniżenie stężenia potasu oraz wzrost glikemii. Dawka 48 µg powodowała nieistotny statystycznie wzrost HR. Zastosowanie 8-krotnej dawki formoterolu skutkowało istotnym wzrostem HR i SBP, wydłużeniem QTc oraz obniżeniem DBP<sup>31</sup>. Podobnie w badaniu przeprowadzonym u chorych na astmę Kemp i wsp. wykazali, że zastosowanie salmeterolu w dawkach 12,5–100 µg powodowało wzrost HR o 2–5 uderzeń/min w porównaniu z placebo<sup>32</sup>.

Parametrem określającym czynność układu sercowo-naczyniowego, na który mogą wpływać LABA, jest dobowa zmienność rytmu zatokowego (HRV, *heart rate variability*), która odzwierciedla aktywność autonomicznego układu nerwowego<sup>33</sup>. Zmniejszenie HRV jest udowodnionym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w wielu jednostkach chorobowych, jak na przykład kardiomiopatia pozawałowa lub przewlekła niewydolność serca (CHF, *chronic heart failure*)<sup>34,35</sup>.

Dostępne leki z grupy  $\beta_2$ -mimetyków przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4.** Leki z grupy  $\beta_2$ -mimetyków stosowane w terapii chorób alergicznych

Droga podania leku	Dostępne preparaty	Mechanizm działania	Działania niepożądane	Uwagi
wziewne	krótko działające fenoterol salbutamol długo działające formoterol salmeterol	pobudzenie receptora $\beta_2$ w oskrzelach (rozkurcz oskrzeli)	ból głowy <b>tachykardia</b> drżenie mięśni utrata potasu z organizmu	stosowane w astmie: krótko działające przerywają napad astmy długo działające stosowane są w leczeniu przewlekłym samodzielnie lub w preparatach łączonych z glikokortykosteroidami

## Metyloksantyny

Obecnie jedynym dostępnym w Polsce lekiem z grupy metyloksantyn jest teofilina (stosowana do niedawna aminofilina została wycofana z rynku). Teofilina jest lekiem o dość złożonym, nie do końca poznany mechanizm działania. Działa na szlaki przekaźnictwa wewnątrzkomórkowego, zmieniając stężenia wielu substancji regulujących. Główny mechanizm polega na zablokowaniu fosfodiesterazy, która rozkłada substancję przekaźnikową w komórce – cykliczny adenozyνομonofosforan (cAMP). W efekcie dochodzi do wzrostu cAMP na poziomie komórkowym, co dla komórek mięśniowych oskrzeli stanowi sygnał do rozkurczu.

Opublikowano szereg badań dotyczących wpływu metyloksantyn na układ sercowo-naczyniowy. Riksena i wsp. wykazali, że w zakresie stężeń, które zwykle osiąga się u ludzi, np. po wypiciu kawy lub u pacjentów leczonych teofiliną, działanie metyloksantyn na układ sercowo-naczyniowy jest głównie spowodowane antagonizmem receptorów adenozyminy  $A_1$  i  $A_2$ <sup>36</sup>. Hamowanie fosfodiesterazy lub mobilizacja wewnątrzkomórkowego wapnia wymaga znacznie wyższych stężeń.

W zależności od drogi podania występują różne działania niepożądane. Przy terapii doustnej chorzy zgłaszają uczucie kołatania serca oraz bóle brzucha i głowy, przy terapii doodbytniczej dodatkowo biegunki. Ze względu na znacznie słabsze działanie aniżeli  $\beta_2$ -mimetyków, a także liczne działania niepożądane, lek ten jest obecnie stosowany sporadycznie. Nie należy podawać teofiliny pacjentom z ostrym zespołem wieńcowym. Trzeba także unikać go u chorych po zawale oraz z HF. W przypadku przedawkowania tego leku (stężenie powyżej 20 µg/ml) może dojść do wystąpienia groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca i zatrzymania krążenia<sup>36</sup>.

## Leki antycholinergiczne

Leki antycholinergiczne, których przedstawicielem jest bromek ipratropium i bromek tiotropium, przeciwdziałają skurczowi oskrzeli, blokując pobudzenie receptorów muskarynowych przez acetylocholinę poprzez hamowanie jej uwalniania z zakończeń nerwu błędnego, który odpowiada m.in. za unerwienie drzewa oskrzelowego. Efektem pobudzenia receptora jest skurcz mięśni oskrzeli (powodujący ich zwężenie) oraz zwiększenie wydzielania śluzu w drzewie oskrzelowym. Leki antycholinergiczne blokując te niekorzystne dla chorego efekty, mają szerokie wskazania kliniczne. Stosowane są głównie w leczeniu POChP, ale znalazły także swoje miejsce w terapii astmy. Nie są pozbawione działań niepożądanych (kaszel, ból głowy, suchość w jamie ustnej, nasilenie jaskry lub przerostu gruczołu krokowego), ale nie ze strony układu sercowo-naczyniowego. Nie przyspieszają akcji serca ani nie wywołują drżeń mięśniowych. Metaanaliza badań, w których porównywano tiotropium z placebo u chorych na POChP (n = 19 545, średni wiek 65 lat, 76% mężczyźni), wykazała, że ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz poważnych kardiologicznych zdarzeń niepożądanych było mniejsze w grupie tiotropium niż w grupie placebo<sup>37</sup>. Nie odnotowano wzrostu ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego. Informacje te miały bardzo ważne znaczenie, gdyż nie potwierdziły wcześniejszych sugestii z metaanalizy Singh i wsp., że leki antycholinergiczne (szczególnie bromek ipratropium) zwiększały ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zgony z powodu chorób serca, zawały serca lub udary mózgu<sup>38</sup>.

## Inhibitory kalcyneuryny w leczeniu alergii

Inhibitory kalcyneuryny są lekami o działaniu przeciwzapalnym. Wykazują bardzo dużą skuteczność w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Są doskonałą alternatywą dla sterydów, które przy stosowaniu miejscowym powodują ścieńczenie skóry. Niestety nie są wolne od działań niepożądanych. Ponieważ są to leki niedawno wprowadzone do terapii, nie zaleca się ich przewlekłego stosowania. W 2017 roku opublikowano pracę, w której przedstawiono patofizjologiczne mechanizmy nefrotoksyczności i rozwoju nadciśnienia tętniczego powodowanych przez tę grupę leków. Jednakże przedstawione wyniki dotyczyły ogólnoustrojowego ich podawania u chorych po przeszczepach narządów. Nie przeprowadzono analogicznych badań w przypadku stosowania tych leków miejscowo<sup>39</sup>. Aktualnie dostępne są na rynku preparaty takrolimusu i pimekrolimusu do stosowania miejscowego, które wykazują sporadycznie działania niepożądane (pieczenie i świąd w miejscu podania).

Cyklosporyna, stosowana do zapobiegania odrzucaniu przeszczepów w transplantologii, znalazła zastosowanie w leczeniu pokrzywek oraz atopowego zapalenia skóry. W obu przypadkach wykorzystuje się jej działanie immunosupresyjne. Jednym z głównych przeciwwskazań do terapii tym lekiem jest niekontrolowane HTN. Działania niepożądane zależą od czasu trwania terapii oraz zastosowanej dawki. Znacznie częściej występują po dużych dawkach w transplantologii. W leczeniu chorób skóry stosuje się mniejsze dawki cyklosporyny, stąd zgłaszane są jedynie sporadyczne przypadki powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego pod postacią wzrostu BP. Podkreśla się natomiast liczne interakcje lekowe cyklosporyny z tymi lekami, w tym stosowanymi w kardiologii. Należy monitorować stężenie cyklosporyny u osób przyjmujących amiodaron, dronedaron lub nedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (diltiazem, werapamil). Stwierdza się także interakcje z  $\beta$ -blokerami (propranolol, karwedilol) oraz statynami (simwastatyna i atorwastatyna)<sup>40-41</sup>.

## Immunoterapia swoista (szczepienia podskórne i podjęzykowe) w leczeniu alergii

Immunoterapia swoista jest metodą leczenia polegającą na wielokrotnym podawaniu coraz większych dawek (terapia wstępna) alergenu, na który występuje uczulenie, w celu uzyskania tolerancji tego czynnika. Leczenie podtrzymujące polega na stałym podawaniu dawki maksymalnej dla danego pacjenta. Bez względu na drogę podania leku (podskórna, podjęzykowa) działania niepożądane są rzadko obserwowane. Poza świądem i zaczerwienieniem w miejscu podania leku sporadycznie występuje reakcja uogólniona. Należy jednak pamiętać, że przeciwwskazaniem bywają różne choroby przewlekłe, takie jak HTN czy CCS<sup>42</sup>.

## Leki biologiczne

Leki biologiczne stosowane w leczeniu astmy ciężkiej (omalizumab, mepolizumab, benralizumab), będące monoklonalnymi przeciwciałami przeciwko immunoglobulinie E lub przeciwko interleukinie 5 (Il-5), uważane są za leki o wysokiej skuteczności i bardzo wysokim stopniu bezpieczeństwa. Działania niepożądane ograniczone są do bólów głowy oraz odczynów w miejscu podania leku. Nie stwierdza się powikłań dotyczących układu sercowo-naczyniowego<sup>43</sup>.

## PIŚMIENNICTWO

1. Craft TM, Nanden Bussche G, De Cree J, et al. ECG studies with astemizole. *Hum Toxicol.* 1987;6:527–528.
2. Genovese A, Spadaro G. Highlights in cardiovascular effects of histamine and H1-receptor antagonists. *Allergy.* 1997;52:67–78.
3. Barbey JT, Anderson M, Ciprandi G, et al. Cardiovascular safety of second-generation antihistamines. *Am J Rhinol.* 1999;13:235–243.
4. Weissenburger J, Noyer M, Cheymol G, et al. Electrophysiological effects of cetirizine, astemizole and D-sotalol in a canine model of long QT syndrome. *Clin Exp Allergy.* 1999;29:190–196.
5. Yap YG, Camm AJ. The current cardiac safety situation with antihistamines. *Clin Exp Allergy.* 1999;29:15–24.
6. Yao JA, Du X, Lu D, et al. Estimation of potency of HERG channel blockers: impact of voltage protocol and temperature. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2005;52:146–153.
7. Graff C, Struijk JJ, Kanters JK, et al. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. *Clin Drug Investig.* 2012;32:339–351.
8. Bachert C, Kuna P, Sanquer F, et al. Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy.* 2009;64:158–165.
9. Church MK. Safety and efficacy of bilastine: a new H(1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10:779–793.
10. Bilici M, Turkay S, Yilmaz AE, et al. Effect of pseudoephedrine on cardiac rhythm of children with rhinitis. *Indian J Pediatr.* 2011;78:1361–1364.
11. Salerno SM, Jackson JL, Berbano EP. Effect of oral pseudoephedrine on blood pressure and heart rate: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165:1686–1694.
12. Nowak KM, Papierska L. Prevention and monitoring of the side effects of chronic corticosteroid therapy. *Postępy Nauk Med.* 2014;27:852–859.
13. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, et al. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *J Hypertens.* 2015;33:44–60.
14. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ.* 2012;345:e4928.
15. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, et al. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med.* 2009;103:975–994.

16. Maxwell SR, Moots RJ, Kendall MJ. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? *Postgrad Med J*. 1994;70:863–870.
17. Whitworth JA, Mangos GJ, Kelly JJ. Cushing, cortisol, and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2000;36:912–916.
18. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart*. 2004;90:859–865.
19. Fardet L, Nazareth I, Petersen I. Synthetic glucocorticoids and early variations of blood pressure: a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2777–2783.
20. Bancos I, Alahdab F, Crowley RK, et al. Improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrin*. 2016;175:R283–295.
21. Terzolo M, Allasino B, Pia A, et al. Surgical remission of Cushing's syndrome reduces cardiovascular risk. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:127–136.
22. Ratner PH, Ehrlich PM, Fineman SM, et al. Use of intranasal cromolyn sodium for allergic rhinitis. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:350–354.
23. Modgill V, Badyal DK, Verghese A. Efficacy and safety of montelukast add-on therapy in allergic rhinitis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2010;32:669–674.
24. Cazzola M, Testi R, Matera MG. Clinical pharmacokinetics of salmeterol. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:19–30.
25. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Zamboulis C, et al. Elevated heart rate and atherosclerosis: An overview of the pathogenetic mechanisms. *Int J Cardiol*. 2008;126: 302–312.
26. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005;26:967–974.
27. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:823–830.
28. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. 2009;150:784–794.
29. Stolley PD. Asthma mortality: a possible explanation of international variations. *Chest*. 1973;63:18S–20.
30. Guhan AR, Cooper S, Osborne J, et al. Systemic effects of formoterol and salmeterol: a dose-response comparison in healthy subjects. *Thorax*. 2000;55:650–656.
31. Burgess C, Ayson M, Rajasingham S, et al. The extrapulmonary effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54:141–147.
32. Kemp JP, Bierman CW, Cocchetto DM. Dose-response study of inhaled salmeterol in asthmatic patients with 24-hour spirometry and Holter monitoring. *Ann Allergy*. 1993;70:316–322.
33. Aubert AE, Ramaekers D. Neurocardiology: the benefits of irregularity. The basics of methodology, physiology and current clinical applications. *Acta Cardiol*. 1999;54:107–120.
34. Malik M, Farrell T, Cripps T, et al. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J*. 1989;10:1060–1074.
35. Ponikowski P, Anker AD, Chua TP, et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1997;79:1645–1650.
36. Riksen NP, Smith P, Rongen GA. The cardiovascular effects of methylxanthines. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;200: 413–437.
37. Celli B, Decramer M, Leimer I, et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest*. 2010;137: 20–30.
38. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:1439–1450.
39. Hořková L, Málek I, Kopkan L, et al. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res*. 2017;66:167–180.
40. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:429–438.
41. Woron J. Interakcje leków immunosupresyjnych – dlaczego są tak istotne w praktyce klinicznej? *Forum Nefrologiczne*. 2019;2:106–113.
42. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72:1825–1848.
43. Doroudchi A, Pathria M, Modena BD. Asthma biologics: Comparing trial designs, patient cohorts and study results. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124:44–56.

---

## **CZĘŚĆ V**

# **Postępowanie niefarmakologiczne u chorych obciążonych chorobami układów krążenia i oddechowego – wybrane problemy**

---



# Możliwości i znaczenie rehabilitacji u chorych na niewydolność serca i współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Dominika Szalewska, Lidia Łepska, Piotr Niedożytko

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Skuteczność rehabilitacji pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc jest potwierdzona, a jej celem jest poprawa rokowania, jakości życia, tolerancji wysiłku fizycznego, zmniejszenie częstotliwości ponownych hospitalizacji z powodu zaostrzeń tych chorób, zmniejszenie ryzyka niepełnosprawności i powrót do pełnienia dotychczasowych ról społecznych oraz zawodowych
- Rehabilitacja może być realizowana w warunkach stacjonarnych, oddziału dziennego lub jako kardiologiczna telerehabilitacja hybrydowa z początkową fazą w oddziale stacjonarnym lub ośrodku dziennym
- Rehabilitacja powinna być wczesna, powszechna, kompleksowa i ciągła

## Wprowadzenie

Przewlekła niewydolność serca (CHF, *chronic heart failure*) i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) często współistnieją i stanowią wskazanie do rehabilitacji medycznej. Stanowiska ekspertów w zakresie wskazań do usprawniania w tych chorobach przez lata ewoluowały. Obecnie wiadomo, że najskuteczniejsze jest podejście multidyscyplinarne, które daje pacjentom szansę na poprawę jakości życia, zmniejszenie duszności i częstości ponownych hospitalizacji z powodu zaostrzeń HF czy POChP.

Do głównych dolegliwości zgłaszanych zarówno przez chorych na HF, jak i POChP należy duszność i nadmierna męczliwość. Powodują one ograniczenia w codziennej aktywności życiowej pacjentów oraz pogorszenie jakości życia. Z tego względu jeszcze do niedawna chorym tym zalecano prowadzenie tzw. oszczędzającego trybu życia. Obawiano się, że wysiłek fizyczny może powodować, szczególnie w przypadku HF, progresję choroby, w tym uszkodzenie mięśnia sercowego. Badania ostatnich lat wykazały, że kompleksowa rehabilitacja, obejmująca trening fizyczny, jest bezpieczna u tych chorych pod warunkiem przestrzegania zasad kwalifikacji oraz odpowiedniej

oceny wstępnej. W 2003 roku P. Gianuzzi i wsp. po analizie wyników pierwszego, wielośrodkowego badania z randomizacją, zaplanowanego w celu oceny funkcji lewej komory serca po rehabilitacji, użyli określenia „antyremodelingowe działanie treningu fizycznego”. Na podstawie zebranych dowodów wysunęli twierdzenie, że regularny trening fizyczny hamuje proces niekorzystnej przebudowy mięśnia serca w CHF<sup>1</sup>. Dla pacjentów z chorobami układu oddechowego przyjętą w XIX wieku formą terapii było leczenie uzdrowiskowe. Przełomem w usprawnianiu chorych na gruźlicę płuc stanowiło opracowanie w 1950 roku przez Aleksandra Naumana i Edwarda Komara zaleceń dotyczących rehabilitacji, w których zwrócono uwagę nie tylko na leczenie pacjentów ruchem, ale także na ich przygotowanie do powrotu do pracy zawodowej oraz na ewentualne problemy psychologiczne i socjalne, czyli kompleksowość działań. Zerwano wówczas także z obowiązującym dotychczas długim leczeniem spoczynkowym. U chorych na POChP rehabilitacja ogólnoustrojowa i oddechowa stała się uznaną metodą leczniczą i jest zalecana przez autorów wytycznych Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, jak i międzynarodowe grupy ekspertów. Współwystępowanie POChP u chorych na HF może wywierać istotny niekorzystny wpływ na przebieg choroby i rokowanie, wymusza modyfikację leczenia oraz zwiększa jego koszty, w tym koszty rehabilitacji<sup>2-5</sup>. Czasami trudno określić, które z tych dwóch schorzeń jest odpowiedzialne za nasilenie objawów. W obu czynnikami ryzyka jest nałogowe palenie, mają podobną symptomatologię obejmującą: duszność wysiłkową, zmniejszoną tolerancję wysiłku fizycznego oraz, niejednokrotnie, wyniszczenie towarzyszące chorobie.

## Definicja rehabilitacji

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) określa rehabilitację jako „użycie wszystkich środków mających na celu zmniejszenie wpływu niepełnosprawności i stanów upośledzających na życie chorego oraz utworzenie warunków, w których osoby z niepełnosprawnością osiągną optymalny poziom integracji społecznej”. Najczęściej rehabilitację rozumie się jako proces obejmujący zespół różnego rodzaju czynności: leczniczych, edukacyjnych, zwłaszcza zwiększających prozdrowotne zachowania, oraz psychospołecznych, w tym umożliwiających powrót do wykonywanego zawodu. W związku z tym wyodrębnia się jej szczególne rodzaje, takie jak: rehabilitacja lecznicza (albo medyczna), ruchowa, pedagogiczna, psychologiczna, społeczna i zawodowa. Rehabilitacją pacjentów zajmuje się zespół rehabilitacyjny, w skład którego wchodzi: lekarz specjalista rehabilitacji medycznej, lekarze innych specjalności (kardiolog, pneumonolog, internista), fizjoterapeuta, terapeuta zajęciowy, logopeda, pielęgniarka, psycholog, neuropsycholog oraz pedagog, specjalista ds. zarządzania rehabilitacją, pracownik socjalny i inni profesjonaliści, w zależności od potrzeb. Bio-psycho-społeczny model rehabilitacji opracowany we współpracy ze stowarzyszeniami osób z niepełnosprawnością przyjmuje wprowadzoną przez WHO Klasyfikację Funkcjonowania Niepełnosprawności i Zdrowia, zatwierdzoną przez Światowe Zgromadzenie Zdrowia (WHA, *World Health Assembly*) w maju 2001 roku, a stosowaną od stycznia 2020 roku we wszystkich oddziałach rehabilitacji w Polsce. Klasyfikacja opisuje funkcjonowanie człowieka w sposób niezależny od etiologii niepełnosprawności na poziomach od indywidualnego do ogólnospołecznego, z wykorzystaniem terminologii przyjętej na całym świecie<sup>6</sup>.

## Możliwości i zasady rehabilitacji chorych na HF i POChP

Kompleksowa rehabilitacja zarówno u chorych na HF, jak i POChP jest metodą o udokumentowanym efekcie w zakresie poprawy rokowania, tolerancji wysiłku fizycznego, jakości życia, zmniejszenia duszności i ryzyka niepełnosprawności. Istnieje wiele rekomendacji, wytycznych,



konsensusów oraz zaleceń towarzystw naukowych dotyczących rehabilitacji chorych na HF, jak również POChP. Ponadto w ostatnim czasie opublikowano wiele artykułów naukowych i wyników badań, w których oceniano efekty rehabilitacji chorych na HF i współistniejącą POChP<sup>7-9</sup>.

Ocena bezpieczeństwa i skuteczności telerehabilitacji oraz innych form rehabilitacji monitorowanej na odległość z wykorzystaniem nowoczesnych systemów w zakresie e-zdrowia była przeprowadzana głównie w programach dla chorych na HF<sup>10,11</sup>. Przykładowe urządzenia peryferyjne, z których korzysta pacjent podczas kardiologicznej telerehabilitacji hybrydowej, zilustrowano na rycinie 1.

U chorych na HF obciążonych POChP kluczową rolę odgrywa pomoc w **rzuceniu palenia**, ćwiczenia mięśni oddechowych, opieka w warunkach domowych, również w formie e-opieki i opieki kompleksowej, koordynowanej.



**Rycina 1.** Urządzenia peryferyjne dla pacjenta do telerehabilitacji: echo-mini, system do rejestracji EKG, ciśnieniomierz, waga, SpO<sub>2</sub> iPod (dzięki uprzejmości Pro-PLUS SA).

Obecnie trwa kilka badań w zakresie e-zdrowia, w tym teleopieki nad chorymi na HF i POChP<sup>12</sup>. Szczegółowe wytyczne dotyczące stosowania wysiłku fizycznego u chorych na HF przedstawione są w konsensusie *Heart Failure Association (HFA)*, *European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR)* oraz w zaleceniach Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego<sup>13,14</sup>. Natomiast rekomendacje w zakresie rehabilitacji chorych na POChP w zaleceniach m.in. *American Association Of Cardiovascular And Pulmonary Rehabilitation*, *The British Thoracic Society Pulmonary Rehabilitation Guideline Development Group On behalf of the British Thoracic Society Standards of Care Committee*. Konsensus z 2020 roku dotyczący rehabilitacji kardiologicznej uwzględnia również postępowanie z pacjentami obciążonymi POChP<sup>15</sup>. Odpowiednio zaplanowana rehabilitacja poprawia stan funkcjonalny pacjenta, a nie czynność płuc<sup>15,16</sup>. Stałe elementy rehabilitacji chorych na HF i współistniejącą POChP przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.** Stałe elementy rehabilitacji chorych na HF obciążonych POChP<sup>2,15–17</sup>

Ocena stanu klinicznego pacjenta * <i>Należy uwzględnić zaawansowanie choroby: NYHA, objawy niedożywienia lub wyniszczenia i sarkopenii, wysięk/przesięk w opłucnej, niedociśnienie tętnicze, zmniejszony GFR, zwiększone BNP, zaburzenia gospodarki elektrolitowej, anemię, niedobór żelaza</i>
Optymalizacja leczenia farmakologicznego
Optymalizacja funkcji elektronicznych wszczepialnych urządzeń terapeutycznych, takich jak: stymulator serca, kardiowerter-defibrylator, stymulator resynchronizujący, urządzenia wspomagające pracę komór
Leczenie ruchem – stopniowe i kontrolowane zwiększanie dawki wysiłku fizycznego, dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta z częstotliwością początkowo 2–3 sesje/tydzień do 3–5 sesji/tydzień * <i>Trening wytrzymałościowy ciągły albo interwałowy zalecany jest jako podstawowa forma kinezyterapii; trening interwałowy o dużej intensywności można stosować u wybranych chorych niskiego ryzyka</i>
Drenaż ułożeniowy oskrzeli * <i>Z uwzględnieniem następujących przeciwwskazań: udar mózgu i zawał serca we wczesnej fazie rehabilitacji, groźne dla życia zaburzenia rytmu serca, nasilone wodobrzusze</i>
Ocena tolerancji wysiłku fizycznego za pomocą testu wysiłkowego * <i>Preferowany CPET z oznaczeniem progu beztlenowego, w przypadku braku CPET – test klasyczny lub 6MWT</i>
Rehabilitacja psychospołeczna – opanowanie sytuacji stresorodnych, stanów emocjonalnych, takich jak lęk/depresja, akceptacja ograniczeń wynikających z następstw choroby * <i>Przydatna współpraca ze specjalistą ds. zarządzania rehabilitacją</i>
Diagnostyka i zwalczanie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca * <i>Szczególnie w aspekcie zerwania z nałogiem palenia tytoniu</i>
Modyfikacja stylu życia, szczepienia * <i>Możliwie z uwzględnieniem narażenia na zanieczyszczenie powietrza</i>
Poradnictwo żywieniowe * <i>Ważna tymczasowa restrykcja płynów u chorych na zaawansowaną HF z uwzględnieniem przyjmowania leków moczopędnych i funkcji nerek</i> * <i>Ważne unikanie nadmiaru soli kuchennej (&lt;5g/dzień)</i> * <i>Ważne powstrzymanie się od nadmiernego picia alkoholu (mężczyźni: 2 jednostki alkoholu/dzień, kobiety: 1 jednostka alkoholu/dzień)</i>
Edukacja pacjentów i ich rodzin * <i>Ze szczególnym uwzględnieniem prawidłowego przyjmowania leków, w tym leków wziewnych, oraz edukowanie rodzin pacjentów zakresie resuscytacji</i>
Monitorowanie efektów rehabilitacji * <i>Przydatne skale: MRC, skala Borga, klasyfikacja ICF, test CAT, wskaźnik BODE</i>
Pomoc w powrocie do pracy zawodowej * <i>Przydatna współpraca ze specjalistą ds. zarządzania rehabilitacją</i>

BNP (*B-type natriuretic peptide*) – peptyd natriuretyczny typu B, BODE index (*Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity*) – wskaźnik BODE, CPET (*cardiopulmonary exercise testing*) – sercowo-płucny test wysiłkowy, GFR (*glomerular filtration rate*) – wskaźnik filtracji kłębuszkowej, 6MWT (*six minute walk test*) – test marszu 6-minutowego, MRC (*Medical Research Council*), NYHA (*New York Heart association*), HF (*heart failure*) – niewydolność serca, ICF (*International Classification of Functioning, Disability and Health*) – międzynarodowa klasyfikacja funkcjonowania, niepełnosprawności i zdrowia, CAT (*COPD Assessment Test*) – test CAT

## Znaczenie i zasady realizacji rehabilitacji u chorych na HF i współistniejącą POChP

### Ocena wstępna

Ćwiczenia rehabilitacyjne powinno się stosować w okresie klinicznego wyrównania choroby lub w okresie rekonwalescencji po przebyłym zaostrzeniu HF czy POChP<sup>20,21</sup>. Bardzo ważna jest prawidłowa kwalifikacja i właściwe zaplanowanie programu rehabilitacji na podstawie szczegółowej oceny klinicznej. Zalecane jest wykonanie wstępnego CPET, który pozwala na odpowiednie zaplanowanie treningu wytrzymałościowego oraz ocenę jego skuteczności.

Trening fizyczny zaleca się u pacjentów w klasie NYHA I-III. U pacjentów po dekompenсации HF należy jak najszybciej wdrożyć stopniową mobilizację w celu zapobieżenia negatywnym skutkom unieruchomienia. Po uzyskaniu klinicznej stabilizacji i wykonaniu badań wykluczających przeciwwskazania do treningu fizycznego (lekarskiego badania podmiotowego i przedmiotowego, EKG, testu wysiłkowego, badania echokardiograficznego, ew. monitorowania EKG metodą Holtera, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi, RTG klatki piersiowej, spirometrii) należy rozpocząć trening fizyczny.

### **Rodzaje i zasady stosowania treningu fizycznego**

Regularna aktywność fizyczna zwiększa tolerancję wysiłku fizycznego, odpowiedź wentylacji na wysiłek, napięcie autonomicznego układu nerwowego, poprawia wskaźniki spoczynkowej i wysiłkowej czynności serca, czynność śródbłonna naczyń, czynność mięśni szkieletowych, rzut serca w czasie maksymalnego wysiłku, jakość życia, a także rokowanie chorych na HF i POChP. Ponadto przyczynia się do zmniejszenia ryzyka występowania incydentów sercowo-naczyniowych i zgonu. Kinezyterapia chorych na HF i POChP powinna składać się z trzech rodzajów treningu: wytrzymałościowego (interwałowego i/lub ciągłego), oporowego z elementami treningu rozciągającego oraz oddechowego. Obciążenia treningowe powinny być wyliczane indywidualnie na podstawie aktualnej tolerancji wysiłku fizycznego, określonej w trakcie testów obciążeniowych. Dodatkowo należy uwzględnić wiek i styl życia, jaki pacjent prowadził przed wystąpieniem choroby, oraz jego osobiste preferencje.

#### **Do przeciwwskazań do treningu fizycznego u chorych na HF należą:<sup>13-18</sup>**

- ✓ brak stabilizacji klinicznej pomimo optymalnego leczenia
- ✓ duszność spoczynkowa i *tachypnoe* (częstość oddechów  $\geq 40/\text{min}$ )
- ✓ desaturacja (saturacja  $< 85-90\%$ )
- ✓ spoczynkowa tachykardia  $\geq 120-130/\text{min}$
- ✓ nadciśnienie tętnicze  $\geq 180/120 \text{ mmHg}$
- ✓ hipotonia  $\leq 80/50 \text{ mm Hg}$
- ✓ ciężkie nadciśnienie płucne
- ✓ spoczynkowe dolegliwości bólowe o charakterze wieńcowym
- ✓ nowe spoczynkowe zmiany niedokrwienne w EKG lub pojawiające się przy małym obciążeniu  $< 2 \text{ MET}$  lub  $< 50 \text{ W}$
- ✓ narastające pogorszenie tolerancji wysiłku
- ✓ świeży zator tętniczy, świeża zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna
- ✓ obecność skrzepliny w sercu
- ✓ aktywne zapalenie osierdzia lub mięśnia sercowego (do sześciu tygodni od zakończenia leczenia)
- ✓ ciężka stenoza aortalna lub inne wady serca wymagające korekty kardiochirurgicznej
- ✓ kardiomiopatia przerostowa (z zawężeniem drogi odpływu)
- ✓ złożone arytmie komorowe (liczne, wielokształtne pobudzenia komorowe, nieutralony lub częstoskurcz komorowy) zwłaszcza indukowane wysiłkiem
- ✓ niestabilny hemodynamicznie napad migotania przedsionków
- ✓ zaawansowane zaburzenia przewodzenia lub automatyzmu niezabezpieczone stymulatorem
- ✓ ostre choroby układowe lub gorączka
- ✓ źle kontrolowane przewlekłe choroby endokrynologiczne, metaboliczne (cukrzyca, choroby tarczycy)
- ✓ zwiększenie masy ciała w przebiegu przewodnienia
- ✓ ciągła lub przerywana terapia dobutaminą

### Trening wytrzymałościowy

Zalecanymi formami treningu wytrzymałościowego są: trening na cykloergometrze rowerowym, trening marszowy na bieżni ruchomej, trening marszowy w terenie oraz trening *nordic walking*. Trening wytrzymałościowy może być prowadzony w sposób ciągły lub interwałowy. Każda sesja treningu wytrzymałościowego powinna obejmować rozgrzewkę, program podstawowy oraz wyciszenie końcowe. U chorych ze znacznie upośledzoną wydolnością fizyczną trening ciągły należy zaczynać od krótkich 5–10-minutowych sesji o małej intensywności, dwa razy w tygodniu.

W przypadku dobrej tolerancji czas treningu można wydłużyć do 20–60 minut 3–5 razy w tygodniu oraz stopniowo zwiększać intensywność treningu. Zalecany zakres obciążeń treningowych wynosi początkowo 40–50% maksymalnego  $\text{VO}_2$  lub rezerwy  $\text{VO}_2$  (rezerwa  $\text{VO}_2$  to różnica pomiędzy spoczynkowym  $\text{VO}_2$  i maksymalnym  $\text{VO}_2$ ). Należy go stopniowo zwiększać do 70–80%. Jeżeli nie dysponujemy możliwością wykonania CPET, przedział tętna treningowego ustalamy na poziomie 40–70% rezerwy tętna, czyli różnicy pomiędzy tętnem spoczynkowym i maksymalnym osiągniętym w czasie testu wysiłkowego. Wszyscy chorzy na HF ze wszczepionym układem stymulującym (PM, *pacemaker*), resynchronizującym (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) i/lub kardiowerterem defibrylatorem (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) powinni mieć wykonany przed włączeniem do programu rehabilitacji ruchowej CPET. Chorym zależnym od stymulatora należy włączyć funkcję adaptacji częstości rytmu serca do wysiłku (*rate-response*). U pacjentów z ICD powinno się przestrzegać zasady, że tętno treningowe nie powinno przekraczać wartości o 20/min mniejszej niż zaprogramowany próg interwencji urządzenia. Chorzy z indukowaną wysiłkiem obturacją oskrzeli powinni przed rozpoczęciem treningu zastosować leki z rodzaju tzw. bronchodylatorów. Podczas treningów interwałowych okresy ćwiczeń powinny trwać od 10 sekund do 4 minut, z intensywnością na poziomie umiarkowanej do dużej (50–100% szczytowej tolerancji wysiłku fizycznego). Powinny być one przedzielone krótkimi (1–3 minuty) okresami ćwiczeń o bardzo małej intensywności lub odpoczynkiem. Zwykle jedna sesja treningowa składa się z czterech opisanych powyżej faz poprzedzonych 5–10-minutową rozgrzewką i zakończonych 5–10-minutowym wyciszeniem (*recovery*)<sup>22</sup>.

#### Korzyści z treningu fizycznego interwałowego u chorych na HF i POChP:

- ✓ Wydłużenie czasu trwania wysiłku fizycznego
- ✓ Obniżenie zapotrzebowania energetycznego układu krążenia podczas wysiłku
- ✓ Zmniejszenie wentylacji minutowej
- ✓ Możliwość uzyskania większych obciążeń treningowych niż podczas treningu ciągłego
- ✓ Mniejsze uczucie duszności i zmęczenia w zakresie kończyn dolnych w porównaniu z treningiem ciągłym

### Trening oporowy i rozciągający

Upośledzenie funkcji mięśni szkieletowych w HF i POChP jest jedną z istotnych przyczyn złej tolerancji wysiłku. Celem dołączenia do rehabilitacji treningu oporowego i rozciągającego jest zapobieganie zanikom i osłabieniu mięśni szkieletowych, a tym samym spowolnienie procesu wyniszczenia związanego z progresją choroby. Intensywność treningu oporowego określa się jako odsetek jednego maksymalnego powtórzenia (% 1-RM), rozumianego jako maksymalne obciążenie, jakie może być wykonane (udźwignięte) tylko raz. Istotne jest określenie relacji czasowych pomiędzy skurczem mięśni (1–3 sekundy) i ich odpoczynkiem (np. 1:2) pomiędzy powtórzeniami. Początkowo intensywność treningu nie powinna być większa niż 30% 1-RM, 5–10 powtórzeń, 2–3 sesje tygodniowo, 1–3 cykle na sesję. Następnie proponuje się stopniowy wzrost do 30–40% 1-RM, 12–25 powtórzeń, 2–3 sesje tygodniowo, 1 cykl na sesję. W przypadku dobrej tolerancji można zastosować obciążenia 40–60% 1-RM, 8–15 powtórzeń, 2–3 sesje w tygodniu z 1 cyklem na sesję. Chorzy na zaawansowaną HF mogą wykonywać trening oporowy małych grup mięśniowych

jednej kończyny naprzemiennie z drugą, aby zmniejszyć postępujące zaniki i osłabienie mięśni. Trening oporowy i ćwiczenia rozciągające stanowią uzupełnienie treningu wytrzymałościowego. Nie powinny być traktowane jako jego substytut<sup>23</sup>.

## Trening mięśni oddechowych

W HF dochodzi do upośledzenia funkcji układu oddechowego między innymi z powodu zaburzeń czynności mięśni oddechowych, dlatego istotne miejsce w rehabilitacji zajmuje trening oddechowy obejmujący ćwiczenia toru i tempa oddychania oraz ćwiczenia uruchamiające przeponę. Trening oddechowy powinien rozpoczynać się z intensywnością na poziomie 30% maksymalnego ciśnienia wdechowego (PI<sub>max</sub>) ze stopniowym zwiększaniem obciążenia (co 7–10 dni), tak aby osiągnąć 60% PI<sub>max</sub>. Zalecany czas treningu to 20–30 minut dziennie, 3–5 sesji w tygodniu. Ten rodzaj treningu oddechowego prowadzony jest przy użyciu odpowiedniego sprzętu np. *TrainAir- Threshold Inspiratory Muscle Trainer*<sup>17</sup>.

Trening mięśni oddechowych jest niezbędny u chorych na POChP<sup>24,25</sup>. Celem tzw. ćwiczeń oddechowych jest poprawa toru i tempa oddychania, zwiększenie objętości wdechowo-wydechowej klatki piersiowej, zwiększenie siły i wytrzymałości mięśni oddechowych, uruchomienie dodatkowych mięśni oddechowych. Obejmuje szereg ćwiczeń, m.in.:

- naukę oddychania przeponą: ćwiczenia przeprowadzane w różnych pozycjach (leżąca, siedząca, stojąca) i powtarzane 12–14 razy/min przez 15 minut, kilka razy dziennie przed posiłkami,
- oddychanie przez zwężone usta, mające na celu naukę pełnego efektywnego wydechu, który jest istotnie zaburzony u chorych na POChP,
- trening mięśni oddechowych poprzez ćwiczenia za pomocą odpowiednich oporników oddechowych (tzn. aparatów, które w specjalny sposób utrudniają wykonywanie wydechu, takich jak RC Cornet®, *flutter* czy trener) albo wdmuchiwanie powietrza w słomkę zanurzoną w butelce wody,
- trening oddychania z oporem dla wydychanego powietrza, polegający na oddychaniu przez otwory o malejącej średnicy, 4–5 razy/tydzień, 30 min/dziennie lub 2 × 15 min/ dziennie.

Ćwiczenia oddechowe zaleca się nawet u chorych w zaostrzeniach choroby oraz w stanie terminalnym. Ćwiczenia oddechowe prowadzi się w odpowiednich pozycjach ułożeniowych, a przed przystąpieniem do ćwiczeń oddechowych konieczna jest nauka prawidłowego ich wykonania.

## Modyfikacja treningu fizycznego w zależności od stopnia zaawansowania POChP

W zależności od zaawansowania POChP ocenianego nasileniem obturacji, tj. zmniejszeniem wskaźnika FEV1 (*forced expiratory volume in one second*) w spirometrii, zaleca się modyfikację standardowego treningu kardiologicznego w następujący sposób:

- przy FEV1 >75% pacjent może zostać włączony do standardowego programu rehabilitacji kardiologicznej,
- przy FEV1 50–75% należy zmniejszyć obciążenie w trakcie wysiłku wytrzymałościowego o 10–15%,
- przy FEV1 <50% możliwy jest udział w treningu wydolnościowym na cykloergometrze rowerowym przy bardzo małym obciążeniu oraz w gimnastyce, ponadto zaleca się, aby podczas treningu pacjent uzyskiwał <5 punktów w skali duszności Borga, a częstość oddechów nie powinna przekraczać 20/min,
- przy FEV1 <30% nie należy dopuszczać do spadku saturacji O<sub>2</sub> poniżej 90%.

W zależności od wydolności chorych na POChP rehabilitacja może obejmować:

- trening interwałowy lub ciągły na cykloergometrze lub bieżni mechanicznej, 3–4 razy w tygodniu przez 12–15 min (później nawet 30–90 min), z intensywnością uwzględniającą obiektywną ocenę na podstawie tętna treningowego wyliczanego z różnicy wysiłkowej tętna lub 50–80% limitu tętna, na poziomie 40–60% obciążenia uzyskanego w czasie wstępnego testu wysiłkowego lub subiektywną ocenę intensywności wg skali zmęczenia Borga, spacer, chodzenie po schodach, pływanie, ćwiczenia w wodzie, jazdę na rowerze (zwykłym czy stacjonarnym), wiosłowanie:
- ćwiczenia kończyn górnych z wykorzystaniem ergometru do kończyn górnych,
- podnoszenie ciężarków, ćwiczenia z taśmami *Therabands*, z kolumną przyścienną,
- ćwiczenia korygujące postawę,
- zmodyfikowany aerobik i aerobik w pozycji siedzącej.

W przypadku chorych na umiarkowaną lub ciężką postać POChP skuteczny jest program treningu kondycyjnego, którego celem jest zmniejszenie wentylacji minutowej i zużycia tlenu przy takiej samej intensywności wysiłku. Połączenie treningu wytrzymałościowego z treningiem siłowym powoduje większy przyrost siły mięśniowej niż stosowanie tylko treningu wytrzymałościowego<sup>23,24</sup>. Istotną poprawę tolerancji wysiłku fizycznego i jakości życia obserwuje się już po kilku tygodniach systematycznie prowadzonych ćwiczeń oporowych i treningu wytrzymałościowego. Program ćwiczeń powinien być kontynuowany, bo korzystne efekty treningu fizycznego zanikają relatywnie szybko po jego zaprzestaniu<sup>24,25</sup>. Chorzy poddawani tlenoterapii w czasie treningu powinni oddychać tlenem w przepływie większym o 1l/min niż w spoczynku. W przypadku treningu wytrzymałościowego zalecany czas to 30 min, a obciążenie – 60% obciążenia maksymalnego z badania wydolnościowego (4–6 punktów w skali Borga). Natomiast w przypadku treningu siłowego proponuje się, aby sesja obejmowała ćwiczenia prowadzone w 2–4 seriach po 6–12 powtórzeń, z obciążeniem 50–85% siły maksymalnej<sup>23,24</sup>.

## Drenaż ułożeniowy

Drenaż ułożeniowy jest niezbędny u chorych, u których dochodzi do gromadzenia się płwociny w drzewie oddechowym, umożliwia bowiem oczyszczenie oskrzeli z zalegającej w nich wydzieliny<sup>23,24</sup>. Zabieg powinien być poprzedzony wykonaniem inhalacji z leku rozszerzającego oskrzela i/lub mukolityku (w razie potrzeby) oraz ułożeniem chorego w odpowiedniej pozycji drenażowej. W poszczególnych pozycjach stosuje się najpierw zabiegi ułatwiające oderwanie wydzieliny (np. oklepywanie, sprężynowanie, masaż wibracyjny odpowiednim urządzeniem mechanicznym), następnie zabiegi wspomagające przemieszczanie wydzieliny (uciski i wstrząsanie klatki piersiowej na wydechu, technikę wytężonego wydechu, drenaż autogeny), a na końcu techniki wspomagające ewakuację wydzieliny na zewnątrz (technikę wytężonego wydechu, efektywny kaszel albo – jeśli kaszel jest nieefektywny lub chory nie kaszle – zastosowanie aparatu ssącego). Trzeba pamiętać o przeciwwskazaniach do wykonania drenażu, do których należą m.in.: ból w obrębie klatki piersiowej o nieznannej etiologii, zmiany zapalne skóry oraz rany w obrębie ścian klatki piersiowej, zaawansowana osteoporoza, złamania żeber i kręgow, nowotwór w obrębie klatki piersiowej, płyn w jamie opłucnej, odma opłucnej do czasu rozpoczęcia drenażu jamy opłucnej, zatorowość płucna, nasilone stany spastyczne oskrzeli, krwawienie do dróg oddechowych, ostra HF i ciężkie zaburzenia rytmu serca, ostry zespół wieńcowy, znacznego stopnia nadciśnienie tętnicze, tętniak aorty, zastój nad polami płucnymi, nietolerancja zabiegu przez chorego.

Najważniejszą zasadą rehabilitacji oddechowej jest jak najwcześniejsze jej rozpoczęcie, zanim dojdzie do utrwalenia niekorzystnych zmian i zaburzeń czynności układu oddechowego. Bardzo istotne jest systematyczne stosowanie wszelkich zaleconych zabiegów oraz kompleksowość rehabilitacji oddechowej. Ćwiczenia powinny być wykonywane codziennie (nie rzadziej niż 3 × tyg.), przez co najmniej 30 min/dzień, jakkolwiek chorzy z bardzo ciężką postacią choroby powinni zaczynać sesje od krótszych wysiłków. Czas trwania, liczbę powtórzeń i intensywność ćwiczeń należy stopniowo zwiększać.

## Sauna u chorych na HF i POChP

Terapia *Waon*, czyli stosowanie sauny suchej o temp. powietrza 60°C przez kilkanaście do 30 minut, z odpoczynkiem pod kocem przez następne ok. pół godziny została wpisana w rekomendacje Japońskiego Towarzystwa Kardiologicznego u chorych na HF<sup>25</sup>. Przydatność tej terapii opisano w prospektywnym badaniu wielośrodkowym, nie wykazując różnic w korzyściach między kobietami i mężczyznami<sup>26</sup>. Wpływ terapii *Waon* na funkcję układu oddechowego, objawy i rokowanie chorych na POChP jest nadal przedmiotem badań<sup>27</sup>.

## PIŚMIENNICTWO

1. Gianuzzi P, Temporelli PL, Corra U, et al. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation*. 2003;108:554–559.
2. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:685–691.
3. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail*. 2006;8:706–711.
4. Boudestein LC, Rutten FH, Cramer MJ, et al. The impact of concurrent heart failure on prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:1182–1188.
5. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:130–139.
6. European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance. White Book on Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) in Europe. Chapter 4. History of the specialty: where PRM comes from. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018;54:186–197.
7. Evans RA, Singh SJ, Collier R, et al. Generic, symptom based, exercise rehabilitation; integrating patients with COPD and heart failure. *Respir Med*. 2010;104:1473e1481.
8. Vitacca M, Paneron M. Rehabilitation of Patients with Coexisting COPD and Heart Failure COPD: *Journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2018;15:231–237.
9. Louvaris Z, Vogiatzis I. Physiological basis of cardiopulmonary rehabilitation in patients with lung or heart disease. *Breathe*. 2015;11:121–128.
10. Piotrowicz E, Pencina MJ, Opolski G, et al. Effects of a 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation program on longterm outcomes in patients with heart failure: The Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5:300–308.
11. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;8:1439–1450.
12. Almojaibel AA. Delivering Pulmonary Rehabilitation for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Home Using Telehealth: A Review of the Literature. *Saudi J Med Med Sci*. 2016;4:164–171.
13. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:347–357.
14. Piotrowicz R., Jegier A., Szalewska D i wsp. Rekomendacje w zakresie realizacji kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej: stanowisko ekspertów Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Warszawa, Asteria Med, 2017.

15. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology [published online ahead of print, 2020 Mar 30]. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;2047487320913379.
16. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007;131:4S–42S.
17. Whipp BJ, Casaburi R. Physical activity, fitness and chronic lung disease. W: Physical activity, fitness and health. Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T (red.). Campaign IL. *Human Kinetics*. 1994;749–761.
18. Brenner S, Guder G, Berliner D, et al. Airway obstruction in systolic heart failure – COPD or congestion? *Int J Cardiol*. 2013;168:1910–1916.
19. Interna Szczeklika 2019/2020. Kraków, Medycyna Praktyczna, 2019.
20. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44:1428–1446.
21. National Heart, Lung and Blood Institute/World Health Organisation: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Executive Summary 2007.
22. Piepoli MF, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:1–17.
23. Ries AL. Pulmonary rehabilitation: summary of evidence-based guideline. *Respir Care*. 2008;53:1203–1207.
24. Wojda E, Nowiński A, Śliwiński P. Rehabilitacja oddechowa. *Przew Lek*. 2007;1:129–133.
25. Tsutsui H, Ide T, Ito H, et al. JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27:1404–1444.
26. Miyata M, Kihara T, Kubozono T, et al. Beneficial effects of Waon therapy on patients with chronic heart failure: Results of a prospective multicenter study. *J Cardiol*. 2008;52:79–85.
27. Kikuchi H, Shiozawa N, Takata S, et al. Effect of repeated Waon therapy on exercise tolerance and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot controlled clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:9–15.



# Tlenoterapia u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i niewydolność serca

Piotr Janowiak, Kamila Chojnacka, Rafał Kostrzewski

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) zgłaszający się z hipokseміą, bez względu na jej przyczynę, powinni otrzymywać ściśle kontrolowaną tlenoterapię zapewniającą SpO<sub>2</sub> na poziomie 88–92% do czasu wykluczenia hiperkapnii w badaniu gazometrii krwi tętniczej
- Utrzymywanie SpO<sub>2</sub> na poziomie niższym niż 88% w celu stymulacji wentylacji u chorego obciążonego POChP i całkowitą niewydolnością oddychania nie jest zalecane
- Pacjent z hipokseміą wywołaną niewydolnością serca (HF, *heart failure*) powinien otrzymywać tlen w przepływie zapewniającym SpO<sub>2</sub> co najmniej na poziomie 94%. Zalecany górny zakres SpO<sub>2</sub> różni się w zależności od wytycznych i mieści się w zakresie 96–98%
- Każdy chory na POChP w stabilnym okresie i z SpO<sub>2</sub> ≤92% powinien zostać skierowany na kwalifikację do domowego leczenia tlenem (LTOT, *long term oxigen therapy*)
- Ponadto kwalifikacji do LTOT powinni zostać poddani chorzy na POChP z SpO<sub>2</sub> krwi obwodowej ≤94% i towarzyszącymi objawami nadciśnienia płucnego lub poliglobulią
- Chorzy na HF, z utrzymującymi się mimo optymalizacji leczenia farmakologicznego zaburzeniami oddychania w czasie snu, tj. z bezdechami centralnymi i/lub oddychaniem Cheyne-Stokes'a, przebiegającymi z objawowymi epizodami desaturacji, powinni otrzymać nocną tlenoterapię

## Wprowadzenie

Hipokseміa, tj. spadek prężności tlenu krwi tętniczej (PaO<sub>2</sub>) <60 mmHg, jest jednym ze zjawisk patofizjologicznych, które doprowadzają do hipoksji, czyli upośledzonego dowozu tlenu do tkanek<sup>1</sup>. Hipokseміa może wystąpić wskutek zadziałania jednego lub kilku z pięciu patomechanizmów: hipowentylacji, zaburzeń dyfuzji, przecieku prawo-lewego, niestosunku wentylacji do perfuzji oraz zmniejszonego poziomu wdychanego O<sub>2</sub><sup>1</sup>. Wymienione zaburzenia mogą w różnym

stopniu przyczyniać się do rozwoju hipoksemii zarówno w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP), jak i niewydolności serca (HF, *heart failure*).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest przewlekłą chorobą układu oddechowego o zróżnicowanym obrazie klinicznym i patologicznym, w której decydujący wpływ na rozwój hipoksemii mają różnego stopnia zaburzenia w obrębie miąższu płucnego oraz dużych i małych dróg oddechowych, tj. odpowiednio: rozedma, przewlekłe zapalenie oskrzeli (CB, *chronic bronchitis*) i zapalenie oskrzelików (*bronchiolitis*)<sup>2</sup>. Hipoksemia w POChP rozwija się głównie wskutek zaburzeń stosunku wentylacji do perfuzji<sup>3</sup>. W zdrowym płucu zarówno wentylacja, jak i przepływ krwi u stojącego człowieka rosną w kierunku brzuszny, tj. są największe w płatach dolnych i najmniejsze w płatach górnych<sup>4</sup>. Niemniej w płatach górnych wentylacja przeważa nad perfuzją, zaś w płatach dolnych perfuzja nad wentylacją<sup>4</sup>. Z kolei na poziomie wnęk stosunek wentylacji do perfuzji wynosi 1:1<sup>4</sup>. Oznacza to, że w obszarach o przewadze perfuzji nad wentylacją dochodzi do powstania tzw. fizjologicznego przecieku, zaś w obszarach o przewadze wentylacji nad przepływem tzw. pęcherzykowej przestrzeni martwej<sup>5</sup>. Dystrybucja wentylacji i perfuzji w POChP, w zależności od fenotypu choroby, jest zaburzona. Klasycznie zaburzenia stosunku wentylacji i perfuzji w POChP omawia się na przykładzie dwóch grup pacjentów, jednej, u której przeważa rozedma (tzw. *pink puffer*), i drugiej, u której przeważa CB (tzw. *blue bloater*)<sup>6</sup>. W płucu przebudowanym rozedmowo stwierdza się zwiększenie stosunku wentylacji do perfuzji, który najpewniej wynika z utraty naczyń włosowatych w rozedmowych, ale cały czas wentylowanych, obszarach płuca<sup>4</sup>. Bezpośrednim skutkiem utraty kapilar jest wzrost przepływu krwi przez pozostałe, nierozedmowe obszary płuca, co zmniejsza lokalnie stosunek niezmięnionej wentylacji do wzrastającej perfuzji i sprzyja niewielkiemu nasileniu fizjologicznego przecieku prawo-lewego, a co za tym idzie, pojawieniu się nieznacznego zmniejszenia PaO<sub>2</sub> i zwiększenia prężności dwutlenku węgla w krwi (PaCO<sub>2</sub>)<sup>6</sup>. Wykazano, że PaCO<sub>2</sub> rośnie również dzięki wzrostowi pęcherzykowej przestrzeni martwej, ale przeciwdziałają temu mechanizmy kompensacyjne<sup>5</sup>. W tej grupie pacjentów najważniejszym z nich jest zwiększenie wentylacji przez wzrost częstości (*tachypnoe*) i głębokości (*hyperpnoe*) oddychania, co sprzyja większemu wydalaniu CO<sub>2</sub> przez inne niż rozedmowe, dobrze perfundowane obszary płuca<sup>4</sup>. Kosztem zwiększonej wentylacji jest wzrost zużywającej tlen pracy oddychania, tym większy, im bardziej rozedma zwiększa całkowitą pojemność płuc (TLC, *total lung capacity*)<sup>5</sup>. Zwiększające się wraz z zaawansowaniem POChP zapotrzebowanie na wentylację jest ograniczone jej wydolnością, która w tym samym czasie spada<sup>5</sup>. Szczególną rolę w powodowanym rozedmą ograniczeniu wentylacji odgrywa oddalanie się przepony od strefy apozycji<sup>5</sup>. O ile wzrost częstości i głębokości oddychania może istotnie skompensować zwiększenie PaCO<sub>2</sub>, nie może on w równym stopniu skompensować zmniejszenia PaO<sub>2</sub><sup>4</sup>. Większe niż w rozedmie zmniejszenie PaO<sub>2</sub> stwierdza się w CB, które charakteryzuje się małym stosunkiem wentylacji do perfuzji<sup>4</sup>. Rozwój stref, w których wskutek upośledzonej wentylacji część przepływającej krwi nie ma kontaktu z powietrzem atmosferycznym, istotnie zwiększa przeciek fizjologiczny<sup>6</sup>. Z kolei istotny wzrost fizjologicznego przecieku sprzyja istotnemu zmniejszeniu PaO<sub>2</sub> oraz zwiększeniu PaCO<sub>2</sub><sup>4</sup>. Powyższym zaburzeniom przeciwdziałają dwa mechanizmy kompensacyjne: lokalny skurcz naczyń płucnych wywołany niedostatecznym, wewnątrzpęcherzykowym PaO<sub>2</sub>, przekierowujący krew do lepiej wentylowanych części płuca oraz wentylacja oboczna, tj. wentylacja pęcherzyków z ominięciem zwężonego oskrzelika/oskrzela przez kolaterale między poszczególnymi odcinkami dróg oddechowych, takimi jak: międzypęcherzykowe pory Kohna, międzyoskrzelikowe kanały Martina, oskrzelikowo-pęcherzykowe kanały Lamberta, kanały międzyzrazikowe i oskrzeliki międzysegmentowe<sup>6,7</sup>.

W przeciwieństwie do chorych, u których przeważa rozedma, u pacjentów typu „*blue bloater*” często stwierdza się zredukowany napęd oddechowy, szczególnie podczas snu, co odpowiada za relatywnie wczesny wzrost PaCO<sub>2</sub><sup>6</sup>. Nie jest do końca pewne, dlaczego zaburzenia wymiany gazowej w tej grupie chorych rzadko prowadzą do zwiększenia wentylacji<sup>6</sup>.

Zaburzenia wymiany gazowej w HF rozwijają się głównie wskutek kardiogenego obrzęku płuc (CPE, *cardiogenic pulmonary edema*), którego dokładna patofizjologia została omówiona w osobnym rozdziale. W zależności od ilości i lokalizacji obrzęku możemy wyróżnić obrzęk śródmiąższowy, w którym płyn gromadzi się głównie w okolicy okołokapilarnej, a następnie okołonaczyniowej i okołoskrzelowej śródmiąższu płuc oraz obrzęk pęcherzykowy, w którym płyn gromadzi się w pęcherzykach płucnych<sup>6</sup>. Obrzęk śródmiąższowy w niewielkim stopniu wpływa na wymianę gazową, choć wydaje się, że może powodować obniżenie PaO<sub>2</sub> wskutek niewielkich zaburzeń dyfuzji, wywołanych obrzękiem okołokapilarnym oraz zaburzeń stosunku wentylacji do perfuzji wywołanych zmniejszeniem światła małych oskrzeli<sup>6-8</sup>. Znaczne zaburzenia wymiany gazowej pojawiają się, gdy dochodzi do rozwoju obrzęku pęcherzykowego<sup>8</sup>. Gromadzący się w pęcherzykach płyn zaburza wentylację, początkowo zwiększając przeciek fizjologiczny<sup>6</sup>. Wraz z pojawieniem się dostatecznie dużej ilości obrzęku rozwija się „pełen” przeciek prawo-lewy, zaburzenia dyfuzji pogłębiają się, pułapka powietrzna jest większa, narasta opór dróg oddechowych, szczególnie gdy dojdzie do odruchowego skurczu obrzękniętych dużych oskrzeli<sup>6,8</sup>. Zmniejszają się objętości płucne oraz podatność płuc, co zwiększa pracę oddychania<sup>8</sup>. Rozwijająca się w przebiegu powyższych zaburzeń hipoksemia może być dodatkowo nasilana zmniejszeniem rzutu serca, co prowadzi do spadku prężności tlenu w mieszanej krwi żyłnej (P<sub>v</sub>O<sub>2</sub>) – zjawisko to obserwuje się czasem w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego<sup>4</sup>. Podobny wpływ rzutu serca na PaO<sub>2</sub> stwierdza się również w innych chorobach przebiegających z zaburzeniem stosunku wentylacji do perfuzji, np. POChP<sup>4</sup>. W przebiegu CPE obserwuje się również *tachypnoe*, które wywołane jest nie tylko hipoksemią, ale też, jak się wydaje, stymulacją receptorów J w przegrodach międzypęcherzykowych i innych zakończeń czuciowych nerwów aferentnych<sup>6</sup>. Z tego powodu w przebiegu CPE często stwierdza się hipokapnię i alkalozę oddechową<sup>9</sup>. Niemniej w przebiegu piorunującego obrzęku płuc lub gdy pacjent nie jest w stanie utrzymać odpowiednio nasilonej wentylacji, może pojawić się hiperkapnia i kwasica oddechowa<sup>6,10</sup>. Na końcu należy wspomnieć, iż przewlekły obrzęk płuc, obserwowany np. w przebiegu stenozы mitralnej, może wiązać się z włóknieniem śródmiąższu płuc i trwałymi zaburzeniami dyfuzji, choć wydaje się, że może to być mechanizm obronny przed rozwojem obrzęku pęcherzykowego<sup>4</sup>.

## Tlenoterapia w zaostrzeniu POChP i niewydolności serca

Jedną z pierwszych czynności w leczeniu hipoksemii w przebiegu zaostrzenia POChP czy HF jest zastosowanie odpowiedniej tlenoterapii. W przypadku hipoksemii i zaostrzenia POChP lub też pojawienia się innych czynników ryzyka rozwoju kwasicy oddechowej docelowa saturacja krwi obwodowej (SpO<sub>2</sub>), do czasu wykonania gazometrii krwi tętniczej (ABG, *arterial blood gases*), powinna wynosić 88–92%<sup>11</sup>. Po kontroli ABG autorzy wytycznych Brytyjskiego Towarzystwa Klatki Piersiowej (BTS, *British Thoracic Society*) proponują dopasowanie docelowej SpO<sub>2</sub> do faktycznego poziomu PaCO<sub>2</sub><sup>11</sup>. Gdy PaCO<sub>2</sub> jest większe niż 45 mmHg, ale nie występuje kwasica oddechowa, zaleca się utrzymanie docelowej SpO<sub>2</sub> na poziomie 88–92% i kontrolę ABG po 30–60 minutach<sup>11</sup>. Jeśli stwierdzi się kwasicę oddechową, która następnie utrzymuje się pół godziny po włączeniu standardowej terapii zaostrzenia POChP, powinno się rozważyć włączenie wentylacji nieinwazyjnej (NIV, *noninvasive ventilation*) albo wentylacji mechanicznej<sup>11</sup>. W przypadku gdy PaCO<sub>2</sub> u chorego na POChP okazuje się być mniejsze niż 45 mmHg, proponuje się zwiększenie docelowej SpO<sub>2</sub> do 94–98% i powtórzenie ABG po 30–60 minutach<sup>11</sup>. Niemniej, jeśli pacjent był w przeszłości wentylowany z powodu kwasicy oddechowej lub w stanie stabilnym jego SpO<sub>2</sub> nie przekracza 94%, to bez względu na wartość PaCO<sub>2</sub> zaleca się utrzymanie docelowej SpO<sub>2</sub> na poziomie 88–92%<sup>11</sup>. Powyższe zalecenia co do utrzymywania docelowej SpO<sub>2</sub> obowiązują również u chorych na POChP prezentujących hipoksemię z innego niż zaostrzenie podstawowej choroby

przyczyny, w tym z powodu zaostrzenia HF<sup>11</sup>. Z tego powodu u chorego na POChP w wywiadzie (lub z jej podejrzeniem) proponuje się rozpoczęcie leczenia hipoksemii od założenia maski Venturiego 24% z przepływem 2–3 l/min lub 28% z przepływem 4 l/min, albo wążów tlenowych w przepływie 1–2 l/min. Jeśli powyższe zabiegi nie doprowadzą do wzrostu SpO<sub>2</sub> do docelowego zakresu 88–92%, należy stopniowo zwiększać zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO<sub>2</sub>)<sup>11</sup>. Nie zaleca się stymulowania wentylacji utrzymywaną celowo hipokseją, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych<sup>12</sup>. Z kolei stosowanie zbyt dużych przepływów tlenu może spowodować istotny wzrost PaCO<sub>2</sub> już po 15 minutach, a tym samym podstępny rozwój kwasicy oddechowej. Należy podkreślić, że tlenoterapia w zaostrzeniu POChP, która nie jest dostosowana do wymienionych warunków, zwiększa śmiertelność<sup>12–15</sup>. U chorych na ostrą HF i hipokseję eksperci BTS zalecają utrzymywanie SpO<sub>2</sub> w zakresie 94–98%. Z kolei wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczące leczenia ostrej i przewlekłej HF oraz wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*) dotyczące leczenia ostrych zespołów wieńcowych z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) nie odnoszą się do zakresu docelowej SpO<sub>2</sub> – w obu dokumentach zaleca się jedynie wdrożenie tlenoterapii w przypadku, gdy SpO<sub>2</sub> zmniejszy się poniżej 90%<sup>16,17</sup>. Docelowy zakres SpO<sub>2</sub> został natomiast określony w wytycznych ESC dotyczących leczenia STEMI – w sytuacji gdy ostry zespół wieńcowy powikła się dysfunkcją lewej komory i rozwojem obrzęku płuc z hipokseją, docelowa SpO<sub>2</sub> wynosi >95%<sup>18</sup>. Ustalenie docelowego zakresu SpO<sub>2</sub> jest niezmiernie istotne, gdyż większa niż fizjologiczna PaO<sub>2</sub> może spowodować m.in. zmniejszenie rzutu serca, wzrost naczyniowego oporu obwodowego, obkurczenie tętnic wieńcowych oraz mózgowych, a tym samym powiększenie obszaru niedokrwienia w zawale serca czy udarze<sup>11</sup>. Wyniki przeglądu systematycznego Chu i wsp. opartego na łącznie 16 037 pacjentach w stanie zagrożenia życia wykazały wzrost śmiertelności w przypadku utrzymywania SpO<sub>2</sub> w zakresie większym niż 94–96%, bez względu na etiologię<sup>19</sup>. Zbliżony zakres SpO<sub>2</sub>, tj. 92–96%, zaleca TSANZ (*Thoracic Society of Australia and New Zealand*)<sup>20</sup>. Niemniej większy poziom SpO<sub>2</sub>, zbliżony do 100%, można rozważyć w niektórych sytuacjach klinicznych, tj. leczeniu zatrucia tlenkiem czadu, klastrowych bólach głowy, odmie oraz przełomie sierpowatokrwinkowym<sup>21</sup>.

Obok maski Venturiego w użyciu jest obecnie inna forma tlenoterapii generującej duże przepływy, tj. wysokoprzepływowa tlenoterapia donosowa (HFNC, *high flow nasal cannula*), która dostarcza nawilżoną i ogrzaną mieszaninę oddechową o wysokiej FiO<sub>2</sub>, nawet do 100%, z przepływem do 60 l/min, w zależności od stosowanego aparatu<sup>22</sup>. Oprócz zwiększania ilości tlenu w mieszaninie oddechowej HFNC wywiera również inne działania na wymianę gazową, m.in. wypłukuje CO<sub>2</sub> z przestrzeni martwej gardła oraz wytwarza niewielkie dodatnie końcowo-wydechowe ciśnienie (PEEP, *positive end-expiratory pressure*) wielkości 2,7–7,4 cm H<sub>2</sub>O, którego wielkość zależy od m.in. szybkości przepływu, rozmiaru i dopasowania kaniul donosowych czy sposobu oddychania: przez usta lub przez nos<sup>22</sup>. Ponadto, ze względu na generowane wysokie przepływy, dostarczana przez aparat FiO<sub>2</sub>, podobnie jak przy stosowaniu masek Venturiego, w dużym stopniu odpowiada FiO<sub>2</sub> faktycznie docierającej do pęcherzyków płucnych. Wysoki przepływ zapobiega rozcieńczaniu mieszaniny oddechowej powietrzem atmosferycznym, co może mieć miejsce, gdy generowane podczas wysiłku przepływy wdechowe przekraczają nawet 90 l/min<sup>23,24</sup>. W stabilnym POChP HFNC może zwiększać objętość oddechową oraz zmniejszać częstość oddychania, PaCO<sub>2</sub> i nasilenie duszności<sup>25</sup>. Wydaje się, że może mieć to związek z równoważeniem, zwiększonego u chorych na POChP, wewnętrznego PEEP (PEEPi, *intrinsic positive end-expiratory pressure*)<sup>26</sup>. W chwili obecnej brakuje jednak dowodów na skuteczność HFNC w leczeniu zaostrzeń POChP<sup>27</sup>. Niemniej w prospektywnym badaniu Lee i wsp. obejmującym 88 chorych z zaostrzeniem POChP i umiarkowaną kwasicy, tj. pH 7,25–7,35, nie stwierdzono różnicy w śmiertelności i częstości intubacji między NIV a HFNC<sup>28</sup>. Podobnych badań brakuje także w zaostrzeniu HF, choć, jak

wykazał przegląd systematyczny Rochweg i wsp., dotychczas zebrane dane sugerują, iż HFNC może zredukować częstość intubacji w ostrej, hipoksemicznej niewydolności oddychania o różnej etiologii<sup>29,30</sup>. Ponadto wykazano, iż HFNC może zmniejszać *preload* u stabilnych chorych na HF i obniżyć częstość oddychania w porównaniu do konwencjonalnej tlenoterapii po 60 minutach u pacjentów z obrzękiem płuc<sup>31,32</sup>. HFNC zastosowano bez powikłań w małej grupie pacjentów z ostrą HF wymagających stopniowego odzwyczajania od NIV<sup>33</sup>. Powyższe badania stanowiły wystarczającą przesłankę dla ekspertów ESC, aby zasugerować próbę zastosowania HFNC u pacjentów z obrzękiem płuc, którzy nie tolerują stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP, *continous positive airway pressure*) lub u których konwencjonalna tlenoterapia zawodzi, a także przy odzwyczajaniu od wentylacji mechanicznej i nieinwazyjnej<sup>29</sup>.

## Domowe leczenie tlenem

Domowe leczenie tlenem (LTOT, *long term oxigen therapy*) jest jedną z form przewlekłej tlenoterapii, którą stosuje się w przewlekłej, spoczynkowej hipoksemii przez co najmniej 15 godzin dziennie. Do LTOT kwalifikowani są chorzy, którzy nie palą tytoniu oraz spełniają poniższe kryteria:<sup>1,2</sup>

1) PaO<sub>2</sub> w spoczynku ≤55 mmHg

LUB

2) PaO<sub>2</sub> w spoczynku jest równa 56–60 mmHg oraz występuje co najmniej jedno z poniższych:

- a) objawy niewydolności prawokomorowej serca,
- b) poliglobulia (hematokryt ≥55%),
- c) cechy nadciśnienia płucnego w EKG (np. cechy przerostu prawej komory), ECHO lub innych badaniach obrazowych.

Powyższe kryteria dotyczą zarówno chorych na POChP, HF, jak i inne choroby układu oddechowego oraz krążenia. Warto podkreślić, że w przypadku chorych na zaawansowaną HF hipoksemia w większości przypadków występuje wyłącznie podczas snu<sup>1</sup>.

Kwalifikacji do LTOT w przeznaczonych do tego celu ośrodkach powinni zostać poddani chorzy, którzy w stabilnym okresie swojej choroby, po dobraniu optymalnego leczenia, mają SpO<sub>2</sub> ≤92%. Ponadto na kwalifikację powinni być skierowani chorzy z SpO<sub>2</sub> ≤94%, którzy dodatkowo prezentują poliglobulię, cechy nadciśnienia płucnego w badaniach dodatkowych (EKG, ECHO) lub objawy sugerujące prawokomorową HF (obrzęki obwodowe)<sup>1</sup>. Część pacjentów wymaga LTOT jedynie okresowo, tuż po zaostrzeniu choroby podstawowej i wypisie z szpitala. W przypadku POChP wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) oraz BTS zalecają reewaluację wskazań do tlenoterapii po odpowiednio trzech miesiącach lub ośmiu tygodniach od zaostrzenia, gdy stan chorego się ustabilizuje<sup>1,2</sup>. Jak pokazują badania, w zależności od badanej populacji, kryteriów włączenia LTOT nie spełnia wtedy od 50,5% do 84% pacjentów otrzymujących tlenoterapię<sup>3,4</sup>.

U chorych na POChP prawidłowo stosowane LTOT, tj. przez co najmniej 15 godzin na dobę, w tym przez całą noc, m.in. wydłuża czas przeżycia, zapobiega wzrostowi nadciśnienia płucnego, zmniejsza poliglobulię, poprawia jakość snu i wydaje się poprawiać wskaźniki jakości życia<sup>1,2</sup>. Wydłużenie czasu stosowania tlenoterapii do 24 godzin na dobę może wiązać się z dodatkowym wydłużeniem czasu przeżycia<sup>1</sup>. Z kolei u chorych na HF wpływ LTOT pozostaje nieokreślony<sup>1</sup>. Wydaje się, że LTOT może wydłużyć przeżycie chorych na HF, poprawić utlenowanie tkanek oraz zapobiegać powikłaniom związanym z hipokseміą<sup>1</sup>. Brakuje jednak wiarygodnych badań na potwierdzenie tej sugestii.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej LTOT w Polsce jest realizowane głównie z zastosowaniem koncentratorów tlenu. Przepływ tlenu jest dobierany tak, aby PaO<sub>2</sub>

w spoczynku wynosiło  $>60$  mmHg<sup>1,2</sup>. Ze względu na spadki SpO<sub>2</sub> pacjentowi zaleca się zwiększenie przepływu tlenu o 1 l/min w czasie wysiłku oraz, w przypadku pacjentów bez hiperkapnii, podczas snu<sup>1,2</sup>. Spoczynkowa hiperkapnia nie stanowi bezwzględnie przeciwwskazania do LTOT, niemniej ta grupa pacjentów wymaga intensywniejszego nadzoru nad terapią. Autorzy wytycznych BTS zalecają, aby pacjenci, u których w czasie kwalifikacji do LTOT i związanym z nią mierzeniem tlenu PaCO<sub>2</sub> wzrasta o  $>7,5$  mmHg lub u których rozwija się kwasica oddechowa, byli wypisywani do domu z zaleceniem ponownej kwalifikacji po czterech tygodniach, po próbie optymalizacji leczenia farmakologicznego. Jeśli podobne zwiększenie PaCO<sub>2</sub> zostanie stwierdzone w czasie kolejnej próby dobrania odpowiedniej tlenoterapii, pacjent ten powinien być kwalifikowany do nocnej wentylacji nieinwazyjnej (NIV) razem z LTOT<sup>1</sup>. Warto podkreślić, że łączenie tych dwóch terapii u chorych na POChP i całkowitą niewydolność oddychania może wydłużać przeżycie, zmniejszać ilość zaostrzeń i poprawiać jakość życia<sup>5</sup>.

## Tlenoterapia z użyciem urządzeń przenośnych

Tlenoterapia z użyciem urządzeń przenośnych (AOT, *ambulatory oxygen therapy*) polega na podawaniu tlenu podczas ćwiczeń lub codziennych czynności z przenośnego urządzenia u pacjentów niekwalifikujących się do LTOT, ale desaturujących w czasie aktywności, lub jako uzupełnienie LTOT<sup>1,2</sup>. W ramach AOT wykorzystuje się butle ze sprężonym tlenem, systemy ciekłego tlenu oraz przenośne koncentratory tlenu. Przenośne koncentratory tlenu są zwykle znacznie droższe oraz mniej efektywne niż ich stacjonarne odpowiedniki. Podczas gdy stacjonarne koncentratory zapewniają stężenie tlenu w podawanej mieszaninie oddechowej do poziomu ok. 96%, w koncentratorach przenośnych tak wysokie stężenia należą do rzadkości. Niemniej mniejsza waga i rozmiar urządzenia oraz zasilanie z baterii umożliwiają ich zastosowanie również poza domem pacjenta. U pacjentów z dużym przepływem wdechowym w czasie aktywności zaleca się łączenie wyżej wymienionych urządzeń z maską Venturiego, która zapewnia odpowiednio wysoki przepływ mieszaniny oddechowej – co jest szczególnie istotne u chorych na mukowiscydozę czy chorobę śródmiąższową płuc korzystających z AOT<sup>1</sup>. W zależności od tego, czy pacjent spełnia kryteria LTOT czy też nie, zalecenia co do stosowania AOT różnią się. Wedle wytycznych BTS możliwość zastosowania AOT powinna być przedstawiona przede wszystkim tym chorym, którzy stosują LTOT, ale prowadzą aktywny tryb życia poza domem, którzy w innym przypadku nie mogliby osiągnąć wymaganego czasu tlenoterapii ( $>15$  h) na dobę<sup>1</sup>. W tej sytuacji zastosowanie AOT wywiera pozytywny wpływ na przeżycie. U pozostałych pacjentów nie udowodniono, aby AOT poprawiała jakość życia czy tolerancję wysiłku, co autorzy wytycznych wiążą m.in. z uciążliwością stosowania AOT<sup>1</sup>.

Choć AOT może wywierać pozytywny wpływ na natężenie odczuwanej w czasie wysiłku duszności, poprawiać jego tolerancję oraz umożliwić pacjentowi podjęcie większego wysiłku, nie udowodniono, aby stosowanie AOT u pacjentów niespełniających kryteriów LTOT przynosiło im długofalowe korzyści<sup>1,2</sup>. W świetle powyższego autorzy wytycznych BTS sugerują, aby nie zalecać rutynowo AOT pacjentom, którzy nie spełniają kryteriów LTOT<sup>1</sup>. Proponuje się, aby możliwość stosowania AOT przedstawiać tym chorym, którzy bez tlenoterapii nie byłoby w stanie opuścić domu, pacjentom z chorobami śródmiąższowymi płuc i ciężką dusznością wysiłkową oraz pacjentom poddawanych rehabilitacji po uprzednim udowodnieniu, iż tlenoterapia powoduje poprawę wydolności fizycznej<sup>1</sup>.

## Tlenoterapia nocna w POChP i przewlekłej niewydolności serca

Tlenoterapia nocna (NOT, *nocturnal oxygen therapy*) jest formą przewlekłego leczenia tlenem, którą, w przeciwieństwie do LTOT, stosuje się wyłącznie w nocy<sup>1</sup>. Należy przy tym pamiętać, że obniżenia SpO<sub>2</sub> w czasie snu są stwierdzane nawet u ludzi zdrowych<sup>2</sup>. W badaniu Gries i Brooks na 350 osobach z prawidłową polisomnografią i bez współtowarzyszących chorób płuc i serca wykazano, że średnia, najniższa SpO<sub>2</sub> zanotowana w czasie nocy wynosiła 90,4% ± 3,1% (SD, odchylenie standardowe). Mniejsze wartości SpO<sub>2</sub> stwierdzono u osób powyżej 60. roku życia, tj. 89,3 ± 2,8% (SD). Ponadto u osoby w tym wieku SpO<sub>2</sub> <92,8% ± 2,3% (SD) obejmowała 10% snu<sup>3</sup>. U chorych na POChP istotna nocna desaturacja często definiowana jest jako >30% czasu rejestracji z SpO<sub>2</sub> <90%<sup>4-6</sup>. Jej przyczyną są prawdopodobnie dwa zjawiska: głębsza niż u osób zdrowych hipowentylacja w czasie fazy REM snu oraz nasilenie zaburzeń stosunku wentylacji do perfuzji<sup>7</sup>. Występowanie istotnej nocnej desaturacji w POChP ma związek z zaawansowaniem choroby<sup>1</sup>. Częstość jej występowania u pacjentów ze spoczynkową PaO<sub>2</sub> ≥60 mmHg, spoczynkową PaO<sub>2</sub> 56–69 mmHg i spoczynkową SpO<sub>2</sub> <95% oceniono na odpowiednio: 27%, 38–70% oraz 49,2%<sup>4,5,6,8</sup>. W części powyższych badań nie stwierdzono istotnego związku między wynikami badań czynnościowych czy spoczynkowego PaO<sub>2</sub> z występowaniem istotnej nocnej desaturacji<sup>4,6</sup>. Ponadto w badaniu Lewis i wsp. wykazano, iż jej występowanie nie było związane z pogorszeniem jakości życia i snu. Mimo to wydaje się ona mieć wpływ na gorsze rokowanie<sup>9</sup>. Z kolei dotychczas wykonane, nieliczne badania kliniczne nie wykazały korzystnego wpływu NOT na ciśnienie w tętnicy płucnej i przeżycie chorych na POChP z istotną nocną desaturacją<sup>1</sup>. Z tego powodu nie zaleca się NOT w tej grupie chorych<sup>1</sup>. Należy podkreślić, iż pacjenci ze zmniejszeniem SpO<sub>2</sub> w czasie snu powinni być również ocenieni pod kątem: zespołu hipowentylacji otyłych czy obturacyjnego bezdechu sennego (OSA, *obstructive sleep apnea*)<sup>1</sup>.

Z kolei w HF NOT jest jedną z interwencji stosowanych w leczeniu zaburzeń oddychania podczas snu (SDB, *sleep disordered breathing*). Warto podkreślić, że SDB występują u ponad połowy chorych na HF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*), z czego 40% pacjentów prezentuje typ oddychania Cheyne-Stokes'a (CSR, *Cheyne-Stokes respiration*), czyli jeden z wariantów bezdechu centralnego (CSA, *central sleep apnea*), a pozostałe 10% – OSA<sup>10</sup>. Do czynników ryzyka wystąpienia SDB w przebiegu HF zalicza się: płeć męską, gorszy wynik w skali NYHA, wiek >60 lat, migotanie przedsionków i hipokapnię<sup>1</sup>. W przeciwieństwie do OSA chorzy na CSR-CSA zwykle nie prezentują objawów takich jak chrapanie czy nadmierna senność dzienna<sup>11</sup>. Nie ma również niepodważalnych dowodów na to, aby CSR-CSA miało negatywny wpływ na jakość życia<sup>11</sup>. Niemniej ważnym i objawowym zjawiskiem obserwowanym w czasie SDB, bądź występującym niezależnie od niego, są nocne desaturacje, których objawami mogą być: napadowa duszność nocna, nocne dolegliwości wieńcowe czy zaburzenia rytmu serca<sup>1</sup>. Nocna hipoksemia pojawia się w przebiegu HF nie tylko z powodu SDB, ale również w wyniku: hipowentylacji w czasie snu, redukcji objętości płucnych czy nasilenia zaburzeń stosunku wentylacji do perfuzji w pozycji leżącej<sup>1</sup>. Do innych objawów obserwowanych u chorych na CSR-CSA zalicza się bezsenność, zmęczenie i *orthopnoe*<sup>11</sup>. Wydaje się, że CSR-CSA jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu i konieczności przeszczepienia serca, a nie tylko objawem zaawansowanej HF, choć nie ma na to wysokiej jakości dowodów<sup>11,12</sup>. Zwraca się uwagę, że postulowany związek CSR-CSA ze śmiertelnością opiera się w dużej mierze na badaniach wykonanych przed rozpowszechnieniem β-blokerów, kardiowerterów-defibrylatorów i terapii resynchronizującej w leczeniu HF<sup>11</sup>. Mechanizm prowadzący do rozwoju CSR-CSA w przebiegu HF jest niepewny. Wydaje się, że głównym czynnikiem prowadzącym do rozwoju CSR-CSA w HF jest hipokapnia, która jest skutkiem przewlekłej i labilnej hiperwentylacji<sup>11</sup>. Do przesłanek na rzecz kluczowej roli poziomu PaCO<sub>2</sub> można zaliczyć fakt występowania CSR-CSA głównie w czasie snu

non-REM, kiedy wentylacja znajduje się głównie pod kontrolą chemoreceptorów, a zmienność, szybkość i zakres zmiany wentylacji są większe<sup>11</sup>. Z kolei źródeł hiperwentylacji można upatrywać m.in. w aktywacji receptorów J w obrzękniętych płucach czy większej wrażliwości obwodowych i centralnych chemoreceptorów na spadek PaO<sub>2</sub> i wzrost PaCO<sub>2</sub> w czasie snu<sup>11</sup>. Na pobudliwość chemoreceptorów i niestabilność wentylacji może też wpływać dłuższy niż u zdrowych czas, jaki jest potrzebny na dopływ krwi z płuc do centralnych i obwodowych chemoreceptorów, np. zlokalizowanych w kłębku szyjnym<sup>11</sup>. Powyższe wydaje się być wypadkową zmniejszonego rzutu serca i wolniejszego przepływu krwi<sup>11</sup>. Ponadto należy podkreślić, że CSR może wystąpić nawet w okresie czuwania, szczególnie u osób starszych ze zdekompensowaną HF i współistniejącą chorobą naczyniowo-mózgową<sup>12</sup>.

Leczenie SDB powinno się rozpocząć od optymalizacji leczenia HF<sup>1,12</sup>. Niemniej należy pamiętać, że zasadowica metaboliczna, która może towarzyszyć stosowaniu diuretyków, zmniejsza próg PaCO<sub>2</sub> wystąpienia CSA<sup>12</sup>. Jeśli modyfikacja leczenia farmakologicznego nie przyniesie efektu oraz wykluczono inne przyczyny nocnych desaturacji, takie jak zespół hipowentylacji otyłych czy OSA, zaleca się włączenie NOT u objawowych chorych na ciężką HF i SDB<sup>1,13</sup>. Należy podkreślić, że NOT powinien być włączony w niskim przepływie 1–2 l/min, a odpowiedź na leczenie i poziom PaCO<sub>2</sub> monitorowane<sup>1</sup>. W przypadku stwierdzenia hiperkapnii powinno się rozważyć leczenie z użyciem innych form wsparcia wentylacji, jak CPAP<sup>1</sup>.

Mechanizm działania NOT w leczeniu SDB nie jest do końca pewny<sup>13</sup>. Wydaje się, że NOT, poprzez zmniejszenie spadku SpO<sub>2</sub> w czasie CSA, zmniejsza nadmierną odpowiedź wentylacyjną i zwiększa szansę na przerwanie błędnego koła hiperwentylacji i bezdechu<sup>14</sup>. Ponadto NOT może przeciwdziałać CSA wynikającemu ze stymulacji ośrodkowych chemoreceptorów wyższym poziomem PaCO<sub>2</sub> uwalnianym na drodze efektu Haldane'a<sup>14</sup>. Poza redukcją epizodów nocnej desaturacji stwierdzono również korzystny wpływ NOT na zmniejszenie częstości epizodów SDB i umiarkowaną poprawę wydolności fizycznej, choć dowody na powyższe nie są silne<sup>1,10</sup>. Brakuje dowodów na poprawę wydolności lewej komory, jakości życia, funkcji kognitywnych czy ustąpienie bądź redukcję objawów CSR-CSA<sup>1,10</sup>. W literaturze podkreśla się brak wielośrodkowych badań klinicznych mogących zweryfikować powyższe obserwacje oraz rokowanie pacjentów poddawanych długotrwałej NOT<sup>10</sup>.

## PIŚMIENNICTWO

### Wprowadzenie i tlenoterapia

1. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, et al. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 9e. 9th ed. New York, McGraw-Hill Education, 2019.
2. Macnee W, Vestbo J, Agusti A. 43 - COPD: Pathogenesis and Natural History. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al, eds. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition). 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2016:751–766.e7.
3. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, et al. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol*. 2009;106:1902–1908.
4. Powell FL, Wagner PD, West JB. 4 Ventilation, Blood Flow, and Gas Exchange. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al., eds. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition). 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2016:44–75.e3.
5. Lumb A. Nunn's Applied Respiratory Physiology. 8th ed. Elsevier, 2017.
6. West JB, Luks A, West JB. West's Pulmonary Pathophysiology: The Essentials., 9th ed. Wolters-Kluwer, 2017.
7. Terry PB, Traystman RJ. The clinical significance of collateral ventilation. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:2251–2257.
8. Matthay MA, Murray JF. 62 Pulmonary Edema. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al., eds. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition). 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2016.
9. Bonow RO, Mann D, Zipes D, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume. 9th ed. Philadelphia, Elsevier, 2019.



10. Effros RM, Swenson ER. 7 Acid-Base Balance. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al., eds. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition). 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2016:111–133.e2.
11. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V, British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group, BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017;72(Suppl 1):ii1–ii90.
12. Cameron L, Pilcher J, Weatherall M, et al. The risk of serious adverse outcomes associated with hypoxaemia and hyperoxaemia in acute exacerbations of COPD. *Postgrad Med J*. 2012;88:684–689.
13. Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J. Effects of administration of O<sub>2</sub> on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122:747–754.
14. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, et al. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:927.
15. Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, et al. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax*. 2011;66:43–48.
16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Oct 14]. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–3726.
17. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of st-elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e78–e140.
18. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Soci. *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.
19. Chu DK, Kim LHY, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:1693–1705.
20. Beasley R, Chien J, Douglas J, et al. Thoracic Society of Australia and New Zealand oxygen guidelines for acute oxygen use in adults: Swimming between the flags. *Respirology*. 2015;20:1182–1191.
21. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LHY, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: A clinical practice guideline. *BMJ*. 2018;363.
22. Renda T, Corrado A, Iskandar G, et al. High-flow nasal oxygen therapy in intensive care and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2018;120:18–27.
23. Wagstaff TAJ, Soni N. Performance of six types of oxygen delivery devices at varying respiratory rates. *Anaesthesia*. 2007;62:492–503.
24. Spoletini G, Alotaibi M, Blasi F, Hill NS. Heated humidified high-flow nasal oxygen in adults: Mechanisms of action and clinical implications. *Chest*. 2015;148:253–261.
25. Bräunlich J, Köhler M, Wirtz H. Nasal highflow improves ventilation in patients with COPD. *Int J COPD*. 2016;11:1077–1085.
26. Renda T, Corrado A, Iskandar G, et al. High-flow nasal oxygen therapy in intensive care and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2018;120:18–27.
27. Pisani L, Astuto M, Prediletto I, Longhini F. High flow through nasal cannula in exacerbated COPD patients: a systematic review. *Pulmonology*. 2019;25:348–354.
28. Lee MK, Choi J, Park B, et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *Clin Respir J*. 2018;12:2046–2056.
29. Masip J, Peacock WF, Price S, et al. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39:17–25.
30. Rochweg B, Granton D, Wang DX, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2019;45:563–572.
31. Roca O, Pérez-Terán P, Masclans JR, et al. Patients with New York Heart Association class III heart failure may benefit with high flow nasal cannula supportive therapy. High flow nasal cannula in heart failure. *J Crit Care*. 2013;28:741–746.
32. Makdee O, Monsomboon A, Surabenjawong U, et al. High-Flow Nasal Cannula Versus Conventional Oxygen Therapy in Emergency Department Patients With Cardiogenic Pulmonary Edema: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med*. 2017;70:465–472.e2.
33. Carratalá Perales JM, Llorens P, Brouzet B, et al. High-Flow Therapy via Nasal Cannula in Acute Heart Failure. *Rev Española Cardiol (English Ed.)* 2011;64:723–725.

#### Domowe leczenie tlenem

1. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults: accredited by NICE. *Thorax*. 2015;70(Suppl 1):i1–i43.
2. Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014;82:227–263.
3. Chaney JC, Jones K, Grathwohl K, Olivier KN. Implementation of an oxygen therapy clinic to manage users of long-term oxygen therapy. *Chest*. 2002;122:1661–1667.

4. Spece LJ, Epler EM, Duan K, et al. Reassessment of Home Oxygen Prescription after Hospitalization for COPD: A Potential Target for De-implementation. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;18:426–432.
5. Ergan B, Oczkowski S, Rochweg B, et al. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. *Eur Respir J*. 2019;54(3).

#### *Tlenoterapia nocna*

1. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults: accredited by NICE. *Thorax*. 2015;70(Suppl 1):i1–i43.
2. O’Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V, British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group, BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017;72(Suppl 1):ii1–ii90.
3. Gries RE, Brooks LJ. Normal oxyhemoglobin saturation during sleep: How low does it go? *Chest*. 1996;110:1489–1492.
4. Lacasse Y, Séris F, Vujovic-Zotovic N, et al. Evaluating nocturnal oxygen desaturation in COPD - Revised. *Respir Med*. 2011;105:1331–1337.
5. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, et al. Isolated nocturnal desaturation in COPD: Prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax*. 2009;64:133–138.
6. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. Sleep-related O<sub>2</sub> desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J*. 1997;10:1730–1735.
7. Weitzenblum E, Chaouat A. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med Rev*. 2004;8:281–294.
8. Fletcher EC, Miller J, Divine GW, et al. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mm Hg. *Chest*. 1987;92:604–608.
9. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO<sub>2</sub> >60 mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest*. 1992;101:649–655.
10. Bordier P, Lataste A, Hofmann P, Robert F, Bourenane G. Nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: A systematic review. *Sleep Med*. 2016;17:149–157.
11. Ryan CM, Bradley TD. 89 Central Sleep Apnea. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al., eds. Philadelphia, W.B. Saunders, 2016;1569–1582.e5.
12. Bonow RO, Mann D, Zipes D, Libby P. Braunwald’s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume. 9th ed. Philadelphia, Elsevier, 2019.
13. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, et al. The Treatment of Central Sleep Apnea Syndromes in Adults: Practice Parameters with an Evidence-Based Literature Review and Meta-Analyses. *Sleep*. 2012;35:17–40.
14. Wang Y, Cao J, Feng J, Chen BY. Cheyne-Stokes respiration during sleep: mechanisms and potential interventions. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015;76:390–396.

# Rola leczenia żywieniowego w kacheksji sercowo-płucnej

Marta Gruchała-Niedoszytko, Monika Ręcka, Sylwia Małgorzewicz

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Niedożywienie w postaci kacheksji sercowo-płucnej jest stanem pogarszającym rokowanie pacjentów
- W zaawansowanym stadium interwencje żywieniowe są bardzo mało skuteczne, dlatego wczesne rozpoznanie oraz wdrożenie terapii żywieniowej jest bardzo istotne i pozwala na poprawę rokowania pacjentów
- Istotnym elementem postępowania jest edukacja dietetyczna prowadzona przez doświadczonych dietetyków oraz wykorzystanie dostępnych metod żywienia klinicznego, czyli żywienia dojelitowego i pozajelitowego

## Wprowadzenie

Kacheksja sercowo-płucna, czyli stan wyniszczenia organizmu powstający w przebiegu chorób układu krążenia oraz chorób płuc, istotnie pogarsza rokowanie pacjentów, dlatego powinna być rozpoznawana i leczona w możliwie najwcześniejszym okresie, kiedy pojawiają się pierwsze objawy niedożywienia. Podniesienie stanu wiedzy w zakresie niedożywienia i leczenia żywieniowego w grupie specjalistów zajmujących się chorobami płuc i serca oraz lekarzy rodzinnych jest konieczne w celu wykorzystania możliwości, które daje postęp medycyny.

Kacheksja rozpoznawana w zaawansowanych stadiach przewlekłych chorób, takich jak niewydolność serca (HF, *heart failure*) czy też przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to złożony zespół zaburzeń metabolicznych wywołany przewlekłą chorobą (tabela 1).

**Tabela 1.** Komponenty kacheksji w chorobach przewlekłych

- Utrata masy ciała >5%
- BMI (*body mass index*) <20 + utrata masy ciała >2%
- Sarkopenia + utrata masy ciała >2%
- Pogorszenie apetytu
- Obecność uogólnionego stanu zapalnego
- Insulinooporność
- Zwiększony rozpad białek mięśniowych

## Mechanizm kacheksji

Rozpoznanie kacheksji sercowo-płucnej stawiane jest z reguły w końcowych etapach choroby przewlekłej, mimo że cechy niedożywienia pojawiają się znacznie wcześniej<sup>1</sup>. Przyczyny wystąpienia kacheksji sercowo-płucnej są bardzo różnorodne, między innymi:

- pogorszenie apetytu w przebiegu choroby,
- zaburzenia wchłaniania składników odżywczych,
- nasilenie procesów katabolicznych oraz nasilenie reakcji zapalnych (w wyniku działania cytokin prozapalnych),
- zwiększenie zapotrzebowania na składniki odżywcze.

W przypadku kacheksji obserwuje się znaczące zmiany w metabolizmie polegające na wzroście wydatkowania energii w spoczynku oraz zaburzeniach przemian węglowodanów, białek i lipidów.

W przypadku HF do głównych mechanizmów związanych z występowaniem niedożywienia należą: zmniejszone wchłanianie substancji odżywczych spowodowane obrzękiem ściany jelita cienkiego, brak apetytu, niewydolność wątroby wynikająca z zastoju krwi żyłnej w organie oraz hiperkatabolizm będący skutkiem przewlekłego stanu zapalnego, oporności na insulinę, nasilonego stresu metabolicznego i zwiększonego zapotrzebowania na energię i białko. Mediatorami biorącymi udział w tym procesie są cytokiny prozapalne: TNF-alfa (*tumor necrosis factor alfa*), IL-1 (*interleukin-1*), IL-6 (*interleukin 6*), katecholaminy, peptydy natriuretyczne, aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) i inne czynniki, których wydzielanie jest stymulowane przez niewydolny mięsień sercowy. Silny czynnik pobudzający wydzielanie TNF-alfa to uwalniany przez bakterie jelitowe lipopolisacharyd, który wykazuje ogólnoustrojowe działanie na drodze translokacji przez nieuszczelną śluzówkę ściany jelita.

U pacjentów obciążonych niewydolnością prawej komory często stwierdza się objawy zastoju krwi żyłnej w obrębie naczyń krezki jelita oraz wątroby, co powoduje objawy niewydolności tych narządów i zwiększa ryzyko niedożywienia. Obwodowe przekrwienie żyłne doprowadza w konsekwencji do uszkodzenia i upośledzenia funkcji jelita, które polega na zwiększeniu grubości ściany jelita, zaburzeniu trawienia i wchłaniania, objawów dyskomfortu ze strony przewodu pokarmowego i utraty apetytu<sup>2</sup>. W konsekwencji stwierdza się stopniową utratę masy ciała, osłabienie siły mięśniowej, upośledzenie odporności. Ponadto w wyniku niedożywienia dochodzi do:

- zaniku mięśni oddechowych, pogorszenia sprawności wentylacyjnej (niedodma, hipoksja, zapalenie płuc),
- zaniku kosmków jelitowych, osłabienia perystaltyki jelit – zaburzenia trawienia i wchłaniania,
- zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej,
- spadku kurczliwości mięśnia sercowego.

Podobnie jak w przypadku HF, istotnym czynnikiem etiologicznym kacheksji, charakterystycznym dla POChP, jest przewlekły stan zapalny. Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest przewlekłą ogólnoustrojową chorobą zapalną ściśle związaną z intensywnym wytwarzaniem cytokin prozapalnych, takich jak: interleukiny-6, -8, -1b oraz TNF-alfa<sup>3</sup>. Ponadto mięśnie szkieletowe, mięsień przepony i mięśnie międzyżebrowe stanowią źródło substratów do syntezy białek ostrej fazy w trakcie przewlekłej reakcji zapalnej i stresu oksydacyjnego w przebiegu choroby. U chorych z cechami kacheksji stwierdza się mniejsze stężenia glutamianu i rozgałęzionych aminokwasów we krwi w porównaniu do prawidłowo odżywionych, jak również bardziej nasilony rozpad tkanki mięśniowej. Dodatkowymi czynnikami nasilającymi katabolizm mięśni jest ograniczona aktywność fizyczna, hipoksja oraz stres oksydacyjny. Produkcja wolnych rodników nasila stan zapalny, co powoduje apoptozę miocytów i degradację włókien aktyny i miozyny<sup>4</sup>.

## Ocena stanu odżywienia

W celu rozpoznania niedożywienia w grupie przewlekle chorych powinna być wykonywana rutynowa ocena stanu odżywienia na podstawie badań: klinicznego, antropometrycznego i biochemicznego oraz oceny diety<sup>5</sup>.

### Badania przesiewowe

Zadaniem badań przesiewowych jest wykrywanie pacjentów niedożywionych, zagrożonych niedożywieniem oraz z dużym ryzykiem powikłań związanych z niedożywieniem. Przesiewowa ocena stanu odżywienia jest w Polsce obowiązkowa w przypadku hospitalizacji od 2011 roku. Przy przyjęciu do szpitala u każdego chorego należy wykonać: Subiektywną Globalną Ocena Stanu Odżywienia (SGA, *Subjective Global Assessment*) lub ocenę ryzyka związanego z niedożywieniem NRS 2002 (*Nutritional Risk Screening*). Ocena ta powinna być powtarzana co 7–14 dni w przypadku przedłużenia się hospitalizacji.

Według najnowszych wytycznych europejskich z 2018 roku niedożywienie można rozpoznawać, posługując się kryteriami inicjatywy GLIM (*Global Leadership on Malnutrition*), które obejmują kryteria fenotypowe i etiologiczne (tabela 2).

**Tabela 2.** Podstawowe elementy w rozpoznaniu niedożywienia według GLIM<sup>6</sup>.

- Niezmierzona utrata masy ciała oraz dynamika jej zmian
- Niski BMI
- Zmniejszenie masy mięśniowej
- Obecność choroby przewlekłej z towarzyszącym stanem zapalnym, zmniejszone spożycie lub wchłanianie pokarmu

### Pogłębiona ocena stanu odżywienia

U chorych przewlekle istnieje konieczność wykonania nie tylko oceny przesiewowej, ale bardziej pogłębionej oceny stanu odżywienia. Najczęściej wykonuje się dodatkowe badania antropometryczne obejmujące pomiar siły mięśniowej za pomocą dynamometru, badanie składu ciała za pomocą bioimpedancji elektrycznej czy też pomiar wydatku energetycznego za pomocą kalorymetrii pośredniej.

Ponadto wykonywane są badania laboratoryjne, takie jak: proteinogram ze szczególnym uwzględnieniem poziomu albumin, lipidogram, sód, potas, magnez, wapń, fosfor, morfologia, CRP. Panel badań laboratoryjnych, które należy wykonać przed rozpoczęciem żywienia dojelitowego lub pozajelitowego oraz w celu monitorowania terapii, został szczegółowo przedstawiony w standardach żywienia do- i pozajelitowego POLSPEN<sup>7</sup>.

Bardzo istotnym elementem postępowania jest wywiad dietetyczny, który umożliwia dokładną ocenę diety pacjenta i jest podstawą do dalszych modyfikacji dietetycznych. Wyniki uzyskane na podstawie pogłębionej oceny stanu odżywienia są niezbędne do rozpoznania niedożywienia, stanu tzw. prekacheksji (definiowanej jako niezamierzona utrata masy ciała  $\leq 5\%$  w ciągu sześciu miesięcy, z towarzyszącą anoreksją) lub pozwalają na rozpoznanie kacheksji. Ponadto są punktem wyjścia do podjęcia decyzji o rodzaju interwencji żywieniowej.

Według zaleceń leczenie żywieniowe należy rozpocząć u wszystkich pacjentów, którzy nie są w stanie drogą doustną dostarczyć potrzebnych kalorii oraz składników pokarmowych<sup>5,8</sup>. W sytuacji, gdy pacjent nie spożywa przynajmniej 50% dziennego zapotrzebowania lub spodziewany jest brak możliwości włączenia diety doustnej przez ponad pięć dni, wskazana jest kwalifikacja do

żywienia dojelitowego lub pozajelitowego. Wskazania do interwencji żywieniowej u chorych przewlekłe obejmują rozpoznane niedożywienie lub stopniowe pogarszanie się wskaźników żywieniowych w czasie. Schemat postępowania obejmuje następujące elementy:

- modyfikacja diety,
- suplementy diety,
- żywienie dojelitowe lub pozajelitowe.

## Zalecenia dietetyczne w kacheksji sercowo-płucnej

### *Niewydolność serca*

Jednym z podstawowych elementów postępowania dietetycznego u chorych na HF jest określenie zaleceń związanych ze spożyciem sodu<sup>9</sup>. Rekomendacje *European Society of Cardiology* (ESC) i *American Heart Association* (AHA) zalecają dostosowanie podaży sodu do stopnia nasilenia choroby. ESC zaleca spożycie sodu podobnie jak dla populacji ogólnej, czyli 2–3 g/dzień (<6 g soli/dzień)<sup>10,11</sup>. W przypadku ograniczenia podaży sodu zaleca się wykluczenie z diety m.in. wędzonych ryb i serów, słonych przekąsek, zup w proszku i konserw<sup>9,10</sup>. Kolejnym aspektem jest adekwatna podaż płynów. Nie zaleca się rutynowego wprowadzania restrykcji płynowych. Wytyczne ACCF (*American College of Cardiology Foundation*)/AHA zalecają podaż płynów doustnie w ilości 1,5–2 l/d u pacjentów w stadium D, szczególnie z hiponatremią (IIaC)<sup>11</sup>. Autorzy wytycznych ESC zalecają wprowadzanie podobnych zaleceń u pacjentów w stadium NYHA III–IV<sup>10</sup>.

Z uwagi na występowanie u pacjentów z kacheksją sercową anoreksji, duszności i wczesnego odczuwania sytości zaleca się spożywanie częstych, ale mniejszych objętościowo posiłków w porównaniu do zdrowych osób. Zalecenia dietetyczne powinny być indywidualnie dostosowane do potrzeb chorego, ale jeśli to możliwe, zaleca się wprowadzanie do diety produktów mających działanie przeciwzapalne, tj. warzyw i owoców oraz ryb. Badania wskazują na korzystny wpływ suplementacji kwasami omega-3 (1 g/d), które wykazują działanie przeciwzapalne oraz poprawiają rokowanie<sup>5,13,14</sup>. Równoległe należy wykluczyć z diety produkty o działaniu prozapalnym, takie jak nasycone kwasy tłuszczowe i tłuszcze o konfiguracji trans. Z uwagi na fakt, że hiperglikemia wzmacnia stres oksydacyjny, zaleca się ograniczanie cukrów prostych i stosowanie węglowodanów o niskim indeksie glikemicznym<sup>13,14</sup>. Nie ma obecnie jednoznacznych wytycznych dotyczących zalecanej podaży kalorii oraz białka u pacjentów z kacheksją sercową. Najczęściej proponowana podaż to 35 kcal/kg m.c./dzień; niektórzy autorzy rekomendują podaż 30–31,8 kcal/kg m.c./dzień dla pacjentów stabilnych klinicznie<sup>8,14</sup>. W odniesieniu do podaży białka chorym na HF rekomenduje się większy jego udział w diecie niż dla populacji ogólnej. U wszystkich chorych na HF zaleca się 1–1,2 g/kg/m.c./d, natomiast u pacjentów z kacheksją sercową zapotrzebowanie może być jeszcze wyższe<sup>9</sup>. U pacjentów >65. r.ż., wg stanowiska międzynarodowej grupy badawczej PROT-AGE, zapotrzebowanie białkowe może wynosić do 2 g/kg/m.c./d<sup>15</sup>. Niestety u pacjentów z kacheksją sercową pokrycie zapotrzebowania białkowo-kalorycznego zwykłą dietą i realizacja wyżej wymienionych założeń jest często bardzo trudna. W takiej sytuacji konieczne jest wsparcie żywieniowe w postaci doustnych suplementów pokarmowych (ONS, *oral nutritional supplements*). Argumentem przemawiającym za takim postępowaniem są wyniki badania Rozentryta i wsp., które potwierdziły, że podaż pacjentom z kacheksją sercową wysokokalorycznych, wysokobiałkowych suplementów doustnych (600 kcal, 20 g białka, w dwóch opakowaniach) przyczyniła się m.in. do wzrostu masy ciała, głównie w zakresie tłuszczowej masy ciała, poprawy parametrów laboratoryjnych oraz jakości życia<sup>16</sup>. Brakuje konkretnych zaleceń dotyczących suplementacji mikrośladników<sup>10,11</sup>. Należy jednak pamiętać, że zaburzone wchłanianie i zmniejszone spożycie pokarmu może prowadzić do niedoborów pokarmowych, a stosowanie diuretyków pętlowych powoduje zwiększone wydalanie tiaminy, potasu, magnezu czy wapnia<sup>17,18,19</sup>.

### **Przewlekła obturacyjna choroba płuc**

Zalecenia żywieniowe dla pacjentów z rozpoznaniem POChP, podobnie jak w przypadku HF, powinny być formułowane indywidualnie, z uwzględnieniem stanu klinicznego i stopnia nasilenia choroby<sup>20</sup>. Wydaje się, że istotnym elementem w zaleceniach dietetycznych, w szczególności u chorych niedożywionych, jest suplementacja preparatami doustnymi. Z dostępnych metaanaliz i przeglądów wynika, że stosowanie tego typu leczenia żywieniowego okazuje się skuteczne w tej grupie pacjentów<sup>21</sup>. Postępowanie to może przyczyniać się do zwiększenia ilości spożywanego pokarmu (białka i energii), jak również wzrostu masy ciała, masy mięśniowej, tkanki tłuszczowej (grubość fałdu skórno-tłuszczowego) i poprawy siły uścisku mięśni dłoni.

Większość dostępnych badań skupia się na podaży doustnych suplementów w formie płynnej. W zastosowanych interwencjach skuteczność suplementacji oceniana była w okresie od 16 dni do 6 miesięcy, a wprowadzana kaloryczność mieściła się w granicach od 355 kcal/d do 1000 kcal/d<sup>22</sup>. Autorzy badań wykazali, że wzrost masy ciała  $>2$  kg wiązał się poprawą funkcji mięśni oddechowych (PI max, PE max) oraz siły mięśni nieoddechowych (siła uścisku mięśni dłoni, mięsień czworogłowy). Wydaje się, że taki przyrost masy ciała powinien stanowić cel terapeutyczny u niedożywionych chorych na POChP, ponieważ stanowi istotny czynnik rokowniczy w obserwacji 4-letniej<sup>20,23</sup>. W dyskusji nad prowadzeniem suplementacji doustnej szczególną uwagę poświęca się procentowemu rozkładowi makroskładników w diecie. Wysoki współczynnik spalania cukrów i związany z tym poposiłkowy wzrost stężenia dwutlenku węgla we krwi sugerują korzyści z zastosowania diety wysokotłuszczowej i niskowęglowodanowej, jako szczególnie korzystnej dla pacjentów z hiperkapnią i dusznością. Niektóre badania pokazują, że u chorych na umiarkowaną i ciężką postać POChP zastosowanie wysokotłuszczowych suplementów doustnych (28% węglowodany, 55% tłuszcze, 17% białko) może przyczyniać się do poprawy ciśnienia parcjalnego tlenu w porównaniu z chorymi otrzymującymi diety wysokowęglowodanowe (60–70% węglowodany, 20–30% tłuszcze, 15% białko). Pomimo doniesień o potencjalnych korzyściach stosowania takiego rozwiązania należy pamiętać, że wysoka zawartość tłuszczu w diecie opóźnia opróżnianie żołądka, co może wydłużać okres uczucia sytości i w konsekwencji powodować zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu oraz poposiłkową duszność<sup>24–28</sup>. Obecnie brakuje jednoznacznych zaleceń dotyczących stosowania konkretnej formy doustnych suplementów diety, dlatego rutynowe zalecanie diet wysokotłuszczowych nie jest uzasadnione<sup>29,30</sup>.

Rekomendacje ESPEN z 2006 roku skupiają się na częstotści i objętości posiłków oraz podkreślają konieczność unikania uczucia wczesnej sytości i poposiłkowej duszności<sup>30</sup>. Nie ma obecnie konkretnych zaleceń dotyczących suplementacji mikroskładników w POChP. Autorzy sugerują natomiast, że dostarczanie w diecie substancji o działaniu przeciwzapalnym może korzystnie wpływać na przebieg choroby.

Istotna w chorobach związanych z przewlekłym stanem zapalnym jest równowaga pomiędzy kwasami omega-3 i omega-6. Analiza sposobu żywienia chorych na POChP wykazała, że dieta bogata w kwasy omega-3 (m.in. śledź, łosoś, halibut) wiązała się z mniejszym stężeniem cytokin prozapalnych, TNF-alfa, natomiast wysokie spożycie produktów bogatych w kwasy omega-6 zwiększało stężenie IL-6 i CRP<sup>31,32</sup>. Zapotrzebowanie kaloryczne chorych na POChP pozwalające utrzymać masę ciała można ustalić na poziomie około 30 kcal/kg masy ciała na dobę<sup>33</sup>. Natomiast dzienne zapotrzebowanie energetyczne niezbędne dla uzyskania przyrostu masy ciała może być znacznie większe i wynosić około 45 kcal/kg m.c. na dobę<sup>34,35</sup>. W ramach zapotrzebowania na białko rekomenduje się, podobnie jak w HF, od 1–1,2 g/kg m.c. do 1,2–1,5 u niedożywionych pacjentów  $>65$ . r.ż.<sup>36</sup>

## Żywnienie dojelitowe i pozajelitowe

Żywnienie dojelitowe jest najczęściej prowadzone za pomocą zgłębnika nosowo-żołądkowego lub przezskórnej endoskopowej gastrostomii (PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*) i jest stosowane na ogół w sytuacji, gdy obecne są dodatkowe wskazania, np. zaburzenia połykania, w przebiegu hospitalizacji z powodu ostrej choroby lub w okresie okołoperacyjnym. Skuteczność i tolerancja żywienia dojelitowego (EN, *enteral nutrition*) i pozajelitowego (PN, *parenteral nutrition*) u chorych na HF i kacheksję nie została dotychczas jednoznacznie określona. Badania, które zostały do tej pory opublikowane, z reguły dotyczą bardzo małej liczby chorych na kacheksję sercową, leczonych żywieniowo głównie przed zabiegiem kardiochirurgicznym. Wykazano, że prowadziło to do zmniejszenia liczby powikłań pooperacyjnych, skrócenia czasu hospitalizacji i zmniejszenia śmiertelności. W analizach pojedynczych przypadków stwierdzono również bezpieczeństwo i skuteczność długoterminowego EN przez PEG i jejunostomię u krytycznie chorych z wszczepionymi narzędziami wspomagającymi pracę komórek w przebiegu ciężkiej HF<sup>30</sup>.

Prowadzenie całkowitego żywienia pozajelitowego odbywa się w trakcie hospitalizacji pacjenta na podstawie typowych wskazań lub jeśli pacjent wymaga na stałe tego typu żywienia i konieczne jest zakwalifikowanie go do domowego żywienia pozajelitowego (HPN, *home parenteral nutrition*). Wskazaniem do HPN jest obecność chorób towarzyszących, między innymi zespół jelita krótkiego, niedrożność przewodu pokarmowego z różnych przyczyn, zaburzenia wchłaniania. Prowadzenie żywienia pozajelitowego w warunkach domowych wymaga dobrej współpracy pomiędzy pacjentem, rodziną, lekarzem prowadzącym i ośrodkiem żywienia domowego<sup>37</sup>.

U chorych na POChP wymagających terapii żywieniowej żywnienie dojelitowe powinno być leczeniem pierwszego wyboru. W tej grupie chorych w zaawansowanym stadium choroby zastosowanie standardowych dawek glukozy w żywieniu pozajelitowym może powodować nasilenie hiperkapni. Dlatego głównym źródłem energii w żywieniu pozajelitowym u chorych na POChP, którzy wymagają takiej terapii, powinny być tłuszcze. Tłuszcze powinny stanowić minimalnie 35% kalorii i raczej nie przekraczać 65% całkowitej energii. Z reguły stanowią one od 30% do 50% zapotrzebowania kalorycznego<sup>37</sup>.

## Podsumowanie

Kacheksja sercowo-płucna jest czynnikiem pogorszającym rokowanie pacjentów, dlatego zaleca się wykonywanie oceny stanu odżywienia w celu rozpoznania i ewentualnej kwalifikacji do interwencji żywieniowej. Badania wskazują na konieczność wczesnej identyfikacji pacjentów zagrożonych niedożywieniem i szybkie rozpoczęcia leczenia żywieniowego, ponieważ na początkowych etapach niedożywienia w okresie tzw. prekacheksji interwencja żywieniowa jest bardziej skuteczna. Na etapie zaawansowanej kacheksji sercowo-płucnej interwencje terapeutyczne, w tym żywieniowe, mają istotnie ograniczoną skuteczność.

Do najważniejszych elementów interwencji żywieniowej należą: zmiana nieprawidłowych nawyków żywieniowych, ustalenie liczby i objętości posiłków oraz zindywidualizowane zaplanowanie zapotrzebowania na kalorie i białko. Najczęściej obok modyfikacji diety stosuje się doustne suplementy diety. Kwalifikacja do żywienia za pomocą sztucznego dostępu do przewodu pokarmowego oraz żywienia pozajelitowego musi być podejmowana indywidualnie na podstawie standardowych wskazań.

Leczenie żywieniowe ze względu na złożoną etiopatogenezę kacheksji sercowo-płucnej wymaga wielodyscyplinarnego podejścia. Interwencja żywieniowa powinna być zalecana jako jeden z elementów terapii, po rozważeniu korzyści dla pacjenta.



## PIŚMIENNICTWO

1. Małgorzewicz S. Żywnienie Kliniczne. Praktyczne zagadnienia t. II. Lublin, Czelej, 2020.
2. Strassburg S, Springer J, Anker SD. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37:1938–1947.
3. Laveneziana P, Palange P. Faculty ERSRS. Physical activity, nutritional status and systemic inflammation in COPD. *Eur Respir J.* 2012;40:522–529;
4. Frankfort JD, Fischer CE, Stansbury DW, et al. Effects of high- and low-carbohydrate meals on maximum exercise performance in chronic airflow obstruction. *Chest.* 1991;100:792e5;
5. Sobotka L (red). *Podstawy Żywienia Klinicznego.* Kraków, Scientifica, 2013.
6. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38:1–9.
7. Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu (opracowanie zbiorowe). *Standardy żywienia do- i pozajelitowego.* Kraków, Scientifica, 2020.
8. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr.* 2017;37:336–353.
9. von Haehling S, Ebner N, dos Santos M, et al. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:323–341.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J.* 2021 Oct 14]. *Eur Heart J.* 2021;42:3599–3726.
11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;128:e240–e327.
12. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1223–1230.
13. Masson S, Marchioli R, Mozaffarian D, et al. Plasma n-3 polyunsaturated fatty acids in chronic heart failure in the GISSI-Heart Failure Trial: relation with fish intake, circulating biomarkers, and mortality. *Am Heart J.* 2013;165:208–215;
14. Aquilani R, Opasich C, Verri M, et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure. *J Am Cardiol.* 2003;42:1218–1223.
15. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:542–559.
16. Rozentryt P, von Healing S, Lainscank M, et al. The effects of a high-caloric protein-rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers: a randomized, double-blind pilot study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010;1:35–42.
17. Arcand J, Floras V, Ahmed M, et al. Nutritional inadequacies in patients with stable heart failure. *J Am Diet Assoc.* 2009;109:1909–1913;
18. Suter PM, Vetter W. Diuretics and vitamin B1: are diuretics a risk factor for thiamin malnutrition? *Nutr Rev.* 2000;58:319–323;
19. Arcand J, Floras V, Ahmed M, et al. Nutritional inadequacies in patients with stable heart failure. *J Am Diet Assoc.* 2009;109:1909–1913.
20. Collins PF, Yang IA, Chang Y, et al. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence update. *J Thorac Dis.* 2019;11:s 2230–2237.
21. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 Report).
22. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:1385–1395.
23. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2013;18:616–629.
24. Kuo CD, Shiao GM, Lee JD. The effects of high-fat and highcarbohydrate diet loads on gas exchange and ventilation in COPD patients and normal subjects. *Chest.* 1993;104:189e96.
25. Angelillo VA, Bedi S, Durfee D, et al. Effects of low and high carbohydrate feedings in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic hypercapnia. *Ann Intern Med.* 1985;103:883e5.
26. Akrabawi SS, Mobarhan S, Stoltz RR, et al. Gastric emptying, pulmonary function, gas exchange, and respiratory quotient after feeding a moderate versus high fat enteral formula meal in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Nutrition.* 1996;12:260e5.
27. DeBellis HF, Fetterman Jr JW. Enteral nutrition in the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patient. *J Pharm Pract.* 2012;25:583e5.
28. Vermeeren MAP, Wouters EFM, Nelissen LH, et al. Acute effects of different nutritional supplements on symptoms and functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:295–301.

29. Malone AM. Specialized enteral formulas in acute and chronic pulmonary disease. *Nutr Clin Pract*. 2009;24:666e74.
30. Anker SD, John M, Pedersen PU, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Cardiology and Pulmonology. *Clin Nutr*. 2006;25:311–318.
31. Tessier AJ, Chevalier S. An Update on Protein, Leucine, Omega-3 Fatty Acids, and Vitamin D in the Prevention and Treatment of Sarcopenia and Functional Decline. *Nutrients*. 2018;10.
32. de Batlle J, Sauleda J, Balcells E, et al. Association between Omega3 and Omega6 fatty acid intakes and serum inflammatory markers in COPD. *J Nutr Biochem*. 2012;23:817e21.
33. Slinde F, Gronberg AM, Svantesson U, et al. Energy expenditure in chronic obstructive pulmonary disease-evaluation of simple measures. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:1309–1313.
34. Ganzoni A, Heilig P, Schonenberger K, et al. High-caloric nutrition in chronic obstructive lung disease. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1994;83:13–16.
35. Rondanelli M, Faliva MA, Peroni G, et al. Food Pyramid for Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1435–1448.
36. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr*. 2014;33:929–936;
37. Anker SD, Laviano A, Filippatos M, et al.: ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: On Cardiology and Pneumology. *Clin Nutr*. 2009;28:455–46.



# Opieka psychologiczna nad chorymi na zaawansowaną niewydolność serca i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc

Joanna Moryś

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Diagnoza poważnej i przewlekłej choroby somatycznej może prowadzić do kryzysu emocjonalnego objawiającego się stanem dezorganizacji i braku równowagi emocjonalnej
- W procesie radzenia sobie z ciężką chorobą pacjenci stosują mechanizmy obronne, które mogą utrudniać proces adaptacji do choroby bądź pomagać zaakceptować ograniczenia związane z chorobą
- Zarówno niewydolność serca, jak i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) w znacznym stopniu obniżają jakość życia oraz sprzyjają pojawieniu się lęku oraz objawów depresji
- Hipoperfuzja mózgu na skutek zmniejszenia pojemności minutowej serca czy POChP powoduje upośledzenie sprawności uwagi, pamięci, funkcji wykonawczych, a także spowolnienie przetwarzania informacji

## Wprowadzenie

Choroba somatyczna, a także liczne sytuacje, które są z nią związane, stanowią ogromne obciążenie psychiczne i sprzyjają reakcjom emocjonalnym o dużym nasileniu i negatywnym zabarwieniu<sup>1</sup>. Choroba często zakłóca lub uniemożliwia zaspokojenie ważnych dla funkcjonowania potrzeb – oprócz fizjologicznych także potrzebę bezpieczeństwa, osiągnięć i znaczenia, również autonomii. Utrudnia ona realizację indywidualnych celów wiążących się z pełnionymi dotychczas funkcjami życiowymi. Może spowodować istotne konsekwencje społeczno-ekonomiczne, dezorganizację życia rodzinnego, pogorszenie warunków bytowych, niekorzystną sytuację zawodową<sup>2</sup>. Pacjentom towarzyszy lęk przed cierpieniem, zmniejszeniem sprawności, własną bezradnością i zależnością od innych, w końcu przed śmiercią. Pojawia się niepokój związany z możliwą utratą poczucia tożsamości, pozytywnego obrazu siebie, a także poczucie winy, którego źródłem są rzeczywiste lub wyimaginowane zaniedbania dotyczące własnego zdrowia. Nasilenie lęku może narastać pod wpływem depresyjnych myśli, zwiększając poczucie własnej bezradności. Lęk może także przejawiać się w postaci nieufności czy wręcz wrogości do otoczenia.

Emocjonalna reakcja zależy od przebiegu procesu adaptacji chorego do stresu choroby somatycznej, jakkolwiek sam proces adaptacji sprzyja pojawianiu się silnych reakcji emocjonalnych. Strategie radzenia sobie z chorobą są zdeterminowane przez poznawcze ustosunkowanie się wobec własnej choroby i sposób jej emocjonalnego przeżywania<sup>3</sup>.

## Choroba jako kryzys psychologiczny

Diagnoza poważnej, przewlekłej choroby somatycznej może prowadzić do ostrych lub przedłużających się stanów dezorganizacji i braku równowagi emocjonalnej, które określa się kryzysem emocjonalnym lub kryzysem zdrowia<sup>4</sup>. Kryzys emocjonalny jest reakcją człowieka, który zmaga się z problemami życiowymi okresowo przekraczającymi jego możliwości adaptacyjne. W takiej sytuacji dotychczas stosowane umiejętności rozwiązywania problemów okazują się być niewystarczające. Kryzysy mogą wystąpić u osób w każdym wieku, dotyczyć rozmaitych schorzeń i obejmować oprócz samego chorego również bliskich członków rodziny. Taki stan może trwać do kilku tygodni i prowadzić do wypracowania nowych, adaptacyjnych umiejętności przystosowania do sytuacji trudnych.

Kryzys emocjonalny spowodowany chorobą somatyczną obejmuje kilka etapów:

- *etap odrzucenia/zaprzeczenia*, w którym chorzy odrzucają myśli o ciężkiej chorobie: „to niemożliwe”, „to nie może dotyczyć mnie”. Pojawia się lęk przed zmniejszoną sprawnością, dusznością czy bólem. Często następuje obniżenie nastroju, gdzie obok przygnębienia stwierdza się objawy rozgoryczenia. Może pojawić się przemożne poczucie straty, aż do objawów depresji.

Kolejnym etapem jest:

- *etap gniewu, zawiści i urazy*, który jest reakcją emocjonalną na utratę istotnej wartości, jaką jest zdrowie. Pojawiające się emocje mogą być tłumione lub przenoszone na otoczenie: rodzinę czy zespół leczący.

Po etapie gniewu często występuje:

- *etap układów i pertraktacji z losem bądź z Bogiem*. Chory czyni obietnice dotyczące np. zmiany dotychczasowego stylu życia czy oddania czci Bogu, aby w zamian odzyskać zdrowie i sprawność.
- *etap akceptacji choroby* pojawia się, gdy chory zaakceptuje fakt zaistnienia choroby i jej konsekwencje. Sprzyja to odzyskaniu równowagi emocjonalnej. Jednak nie wszyscy chorzy osiągają ten etap i wtedy często pozostają rozgoryczeni, pełni żalu i niepokoju<sup>5,6</sup>.

Choroba stanowi realne i nieodwracalne zagrożenie, którego nie można pokonać, zmieniając sytuację, dlatego uaktywniają się procesy wewnątrzpsychiczne. W procesie radzenia sobie z ciężką chorobą pacjenci stosują mechanizmy obronne<sup>4</sup>. Pomagają one zmniejszać nasilenie negatywnych emocji i przez to poprawiają komfort psychiczny pacjenta, ułatwiając podjęcie adaptacyjnych zachowań zdrowotnych (tabela 1). Do najczęstszych mechanizmów obronnych u przewlekle chorych somatycznie należą:

- *mechanizmy represywne* związane z wyparciem ze świadomości negatywnych zdarzeń i towarzyszących im emocji czy zaprzeczaniem przeżywaniu emocji związanych z zagrożeniem. Mechanizmy te prowadzą do unikania myśli i rozmów o chorobie, minimalizacji objawów choroby, odrzucania diagnozy i poszukiwania faktów podważających rozpoznanie choroby. Utrzymywanie się tych mechanizmów przez dłuższy czas utrudnia proces adaptacji do choroby i komplikuje terapię. Dominacja represywnych mechanizmów obronnych może być skutkiem braku poznawczego przepracowania doświadczeń związanych z chorobą i prowadzić do utrzymywania się stanów dezorganizacji i braku równowagi emocjonalnej.

- *mechanizmy sensytywne*, do których zalicza się intelektualizację, odreagowanie napięcia poprzez rozmowy, szukanie informacji na temat choroby itp. Ten typ mechanizmów pomaga redukować napięcie emocjonalne, poprawiając komfort psychiczny chorego, pomaga zaakceptować ograniczenia związane z chorobą i zapewnia bardziej realistyczną adaptację do sytuacji.

**Tabela 1.** Adaptacyjne i nieadaptacyjne sposoby zachowania się w chorobie somatycznej<sup>3</sup>

Zachowania adaptacyjne	Zachowania nieadaptacyjne
<ul style="list-style-type: none"> <li>– chory stara się realnie odnieść do swojej sytuacji</li> <li>– ujawnia negatywne uczucia, dzięki czemu rozładowuje napięcia emocjonalne</li> <li>– w zmaganiu się z chorobą szuka pomocy lekarzy i innych osób, dostrzega złożoność problemu i stara się go rozwiązać etapami</li> <li>– ma świadomość zmęczenia, znużenia i potrzeby odpoczynku, jest aktywny w wybranych dziedzinach życia</li> <li>– kontroluje swoje uczucia, ocenia sytuację i zgodnie z nią dokonuje wyboru działań</li> <li>– ma motywację do dokonania zmian w swoim życiu</li> <li>– ma zaufanie do siebie i do innych oraz nadzieję, że chorobę można przezwyciężyć</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– chory nie bada sytuacji problemowej, zaprzecza jej istnieniu</li> <li>– wypiera negatywne uczucia lub zaprzecza ich istnieniu</li> <li>– pozwala sobie na dezorganizację codziennego życia</li> <li>– nie potrafi panować nad sobą, znieść zmęczenia i wyczerpania (gwałtowne wybuchy emocji)</li> <li>– nie szuka pomocy u osób kompetentnych, nie akceptuje oferowanej pomocy</li> <li>– reaguje na własne problemy w sposób stereotypowy i czuje się nimi przytłoczony</li> </ul>

## Psychologiczna specyfika chorych na zaawansowaną niewydolność serca

Wprowadzenie nowoczesnych metod leczenia doprowadziło do poprawy przeżycia osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego, ale jednocześnie przyczyniło się do zwiększenia liczby chorych, u których diagnozuje się niewydolności serca (HF, *heart failure*).

Chorzy na HF różnią się między sobą stanem somatycznym i sytuacją psychospołeczną<sup>6</sup>. Grupa pacjentów, która po raz pierwszy dowiaduje się, że odczuwane przez nich objawy są spowodowane HF, często nie zdaje sobie sprawy z tego, co oznacza taka diagnoza, jakie są metody leczenia oraz rokowanie. Po zastosowaniu intensywnego leczenia często szybko następuje u nich poprawa samopoczucia i chory może starać się wrócić do swojego normalnego stylu życia. Ze względu na stosunkowo nieznaczne objawy choroby i ograniczenia z nią związane chorzy mają czasem wątpliwości co do konieczności bycia pod stałą opieką lekarską i przyjmowania leków. Drugą grupę stanowią chorzy, u których nasilone objawy HF występują dość często, nasila się duszność, osłabienie, męczliwość i obrzęki, co powoduje, że zdają oni sobie sprawę z zagrożenia chorobą i są bardziej zmotywowani do podejmowania proponowanych im metod leczenia. W tej grupie są osoby, u których choroba spowodowała wiele niebezpiecznych epizodów, np. zawał mięśnia sercowego, i prowadzi do wielu ograniczeń z nią związanych, np. wymuszona pozycja ciała ułatwiająca oddychanie czy masywne obrzęki z dużym wzrostem obwodu brzucha i kończyn dolnych. Osoby takie są często hospitalizowane, pobyty w szpitalu trwają długo, a intensywne leczenie prowadzi do powolnej i często jedynie częściowej poprawy stanu zdrowia. Pacjenci z bardzo zaawansowaną HF (NYHA IV) są całkowicie zdani na opiekę personelu medycznego. Utrzymuje się u nich stała duszność, która uniemożliwia jakikolwiek wysiłek i wymusza przyjęcie siedzącej pozycji ciała. Kiedy serce pacjenta znajduje się w stanie schyłkowej niewydolności i kiedy wyczerpano już metody zachowawcze oraz inne metody operacyjne, rozważa się leczenie za pomocą przeszczepienia tego narządu (HTX, *heart transplantation*)<sup>7</sup>. Wówczas przewlekłe chorujący pacjent staje w obliczu decyzji – czy zgodzić się na tę ratującą życie, choć niezwykle obciążającą terapię, czy odmówić,

zdając sobie sprawę z konsekwencji rezygnacji z HTX. Decyzja o HTX jest punktem zwrotnym w życiu pacjenta i jego bliskich oraz decyzją bardzo stresującą, której podjęcie zmienia jego społeczny status. Z człowieka chorego na HF pacjent zmienia się w kandydata do przeszczepienia serca. Chory zdaje sobie sprawę, że HTX jest nieodwracalną procedurą operacyjną, podczas której uszkodzone serce zostaje usunięte i zastąpione zdrowym organem pochodzącym od dawcy. Życie z przeszczepionym narządem wymaga ciągłej kontroli diagnostycznej i stosowania do końca życia terapii immunosupresyjnej<sup>7</sup>.

### ***Jakość życia chorych na niewydolność serca***

Niewydolność serca w istotny sposób zmienia jakość życia pacjentów w podstawowych obszarach: fizycznym, poznawczo-emocjonalnym i społeczno-zawodowym. Specyfika tych zmian jest charakterystyczna dla pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, jednak ich zakres w grupie chorych na HF jest większy ze względu na niekorzystne rokowanie oraz znaczne zmniejszenie wydolności fizycznej<sup>8,9</sup>. Diagnoza HF jest niezwykle trudnym doświadczeniem, które wywołuje wysoki poziom stresu, a dla wielu pacjentów oznacza pierwsze tak poważne zmierzenie się z własną śmiertelnością. Ze względu na niekorzystne rokowanie, ograniczoną wydolność fizyczną oraz liczne hospitalizacje proces leczenia jest dla pacjentów obciążający emocjonalnie. Chorzy często odczuwają wysoki poziom lęku, a u części z nich występują objawy depresyjne, które mogą pogarszać przebieg choroby poprzez gorszą współpracę z personelem medycznym i izolację społeczną. Ponadto pojawiające się często problemy ze snem mogą dodatkowo zaburzać funkcjonowanie poznawcze poprzez obniżenie koncentracji, trudności z zapamiętywaniem oraz zwiększenie uczucia przewlekłego zmęczenia.

U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca oraz HF obserwuje się częstsze występowanie osobowości typu D, która cechuje się negatywnym afektem i wycofaniem społecznym. Osobowość typu D zwiększa częstość występowania zaburzeń depresyjnych i jest dodatkowym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym dla jakości życia, niezależnym od wieku, płci czy zaawansowania choroby<sup>10,11</sup>. Diagnoza HF może prowadzić do przedłużającego się okresu przystosowania się pacjenta do nowej sytuacji. U chorych, u których dominują długotrwale utrzymujące się mechanizmy obronne typu represywnego, proces przystosowania może być utrudniony i być przyczyną niepowodzeń w stosowaniu się pacjenta do zaleceń, których celem jest obniżenie ryzyka pogorszenia rokowania.

### ***Zaburzenia funkcji poznawczych w niewydolności serca***

Profil zaburzeń poznawczych związanych z HF jest niespecyficzny i obejmuje deficyty uwagi, pamięci, funkcji językowych, szybkości psychomotorycznej oraz funkcji wykonawczych<sup>12,13</sup>. Do mechanizmów neuropsychologicznych leżących u podstaw obserwowanych zmian poznawczych zalicza się zatory kardiogenne i hipoperfuzję mózgu na skutek niedostateczności rzutu serca<sup>14</sup>. Dodatkowo wśród chorych na HF bardzo często występują także inne czynniki ryzyka, takie jak: choroba niedokrwinną serca, nadciśnienie czy niedociśnienie tętnicze, migotanie przedsionków i cukrzyca typu 2.

## Psychologiczna specyfika chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc

### *Jakość życia w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc*

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jako choroba przewlekła powoduje bardzo wiele następstw psychologicznych oraz społecznych i w znacznym stopniu obniża jakość życia. Dobrze udokumentowane jest częste współwystępowanie w tej grupie chorób zaburzeń lękowych i depresji<sup>15,16</sup>. Potoczek i wsp. zaobserwowali u chorych z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP współobecność zaburzeń lękowych pod postacią lęku napadowego u 44,4% badanych osób, a depresji u 40% chorych, przy czym nasilenie tych zaburzeń nie miało bezpośredniego związku z ciężkością ani czasem trwania choroby<sup>15</sup>. W badaniu wykazano, że objawy lękowe pojawiają się jako pierwsze, a objawy depresyjne, jeśli rozwijają się w dalszej kolejności. Przyczyny rozwoju zaburzeń zdrowia psychicznego leżą zarówno w czynnikach biologicznych, jak i psychospołecznych<sup>17</sup>.

Wśród biologicznych przyczyn pogarszania się psychicznego stanu zdrowia wymienia się nadmierną przewlekłą aktywację cytokin prozapalnych, niedotlenienie związane z niewydolnością oddechową, które powoduje oprócz pogorszenia funkcji poznawczych również pogorszenie nastroju, a także działania niepożądane niektórych leków, np. steroidów<sup>17</sup>. Wśród przyczyn psychospołecznych zaburzeń wyróżnia się: brak wsparcia, trudną sytuację osobistą (rodzinną i materialną), bezsilność wobec objawów i skutków swojej choroby, negatywną percepcję aktualnej sytuacji życiowej. Badania wskazują, że kobiety gorzej od mężczyzn znoszą skutki choroby (przy tych samych parametrach funkcjonowania płuc uzyskują wyższe wskaźniki depresji, lęku i duszności)<sup>17</sup>.

Do rozwoju zaburzeń depresyjnych może prowadzić negatywny odbiór najczęstszych objawów choroby – duszności i kaszlu oraz powiązanych z nimi konsekwencji, jakimi są zaburzenia snu i ograniczenie aktywności fizycznej. Depresja może być także skutkiem czynników psychicznych, takich jak np. określony styl radzenia sobie z trudnościami, nabyty przed zachorowaniem, który sprawia, że objawy choroby są gorzej znoszone<sup>18</sup>. Wykazano, że u części chorych na POChP występują dezadaptacyjne style radzenia sobie z chorobą oraz represywne mechanizmy obronne<sup>15</sup>. U tych chorych stwierdzono związek pomiędzy nasileniem depresji i stanów lękowych, a stosowanymi mechanizmami obronnymi, które mogą wtórnie pogarszać relacje ze środowiskiem zewnętrznym, prowadząc do złej sytuacji społecznej (np. wycofania się z relacji społecznych i utraty wsparcia) oraz braku współpracy w leczeniu. Im cięższa była postać depresji, tym rzadsze korzystanie przez nich z dojrzałych mechanizmów obronnych – sublimacji, antycypacji czy stłumienia – i częstsze stosowanie mechanizmu projekcji czy odreagowywania nieświadomych impulsów (*acting out*). Obserwowano, że im poważniejsza była postać zaburzeń lękowych, tym częściej stosowali oni projekcję, bierną agresję, dewaluację czy rozszczepienie (nieodjrzałe mechanizmy obronne).

Do czynników ryzyka rozwoju depresji u chorych na POChP zalicza się: samotne zamieszkanie, wartość wskaźnika FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volume in one second*), zakres doświadczanych objawów ze strony układu oddechowego i upośledzenie funkcji oddechowej. Nie wykazano natomiast bezpośredniego związku pomiędzy natężeniem objawów depresyjnych a wiekiem, płcią, wykształceniem, wartością wskaźnika FEV<sub>1</sub> i współwystępowaniem innych przewlekłych chorób somatycznych.

Zaburzenia lękowe silnie przyczyniają się do nieadekwatnej percepcji własnego stanu zdrowia i nierzadko do nadmierowej reakcji na objawy choroby, a także do wycofywania się z życia społecznego wynikającego z obawy przed dusznościami<sup>16</sup>. Nadmierowe odczuwanie duszności wywołane lękiem jest przyczyną częstszych i dłuższych pobyków w szpitalach, intensywniejszego

stosowania leków, większych ograniczeń mobilności, trudności w wykonywaniu codziennych czynności, a także większej zależności od innych w zakresie opieki<sup>19</sup>.

Podatność na doświadczanie lęku, a przez to wzmożonej duszności, jest uwarunkowana wieloma czynnikami fizjologicznymi i psychologicznymi. Wśród czynników fizjologicznych wymienia się nadwrażliwość chemoreceptorów pnia mózgu na niedobór tlenu i nadmiar CO<sub>2</sub> we wdychanym powietrzu, syndrom hiperwentylacji prowadzący do hipokapnii wywołującej objawy lęku i duszności<sup>20-22</sup>. Natomiast wśród przyczyn poznawczych wymienia się błędną interpretację sygnałów płynących z ciała i niski próg alarmowy duszności<sup>20,22,23</sup>.

Na wystąpienie zaburzeń lękowych szczególnie narażone są osoby, które mają niskie poczucie kontroli nad skutkami choroby, co sprawia, że widzą duszność jako objaw, nad którym nie można w żaden sposób zapanować ani którego nadejścia nie da się przewidzieć<sup>20</sup>. Poczucie kontroli jest silnie związane ze stylem radzenia sobie z negatywnymi emocjami i zdarzeniami. Przekonanie, że nad chorobą nie da się zapanować, może sprzyjać stosowaniu biernych, unikowych stylów radzenia sobie, a to w konsekwencji może prowadzić do pogarszania się stanu zdrowia zarówno psychicznego, jak i somatycznego.

Kolejnym czynnikiem, który może nasilać częstotliwość i skalę duszności, są skojarzenia. Pacjent może doświadczać duszności w konfrontacji z sytuacją, w której spodziewa się objawów<sup>24</sup>. Zaczyna odczuwać duszność w momencie, gdy zaobserwuje zjawiska, o których wie, że mogą wywołać duszność, np. podczas pobudzenia emocjonalnego. Jeśli pacjent nauczy się kojarzyć określone sytuacje z wystąpieniem ataku duszności, to niezależnie od funkcjonowania płuc, postaci choroby czy skłonności do reagowania lękiem może się u niego pojawiać poczucie duszności, a lęk przed kolejnymi atakami paniki predysponuje do doświadczania ich w przyszłości, ponieważ chory pozostaje w stanie ciągłego napięcia i stresu<sup>21</sup>.

### ***Zaburzenia funkcji poznawczych w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc***

Zmniejszenie sprawności poznawczej dotyczy 22% chorych na stabilną postać POChP i 43% pacjentów, którzy doświadczyli zaostrzenia choroby<sup>22</sup>. U osób tych stwierdza się pogorszenie koordynacji wzrokowo-ruchowej, płynności słownej, procesów związanych zarówno z krótkotrwałą, jak i długotrwałą pamięcią wzrokową i słuchową, pamięci operacyjnej, myślenia abstrakcyjnego, wyobraźni przestrzennej i koncentracji uwagi<sup>23</sup>. Powszechnie stwierdzane u chorych na POChP deficyty poznawcze są związane z hipoksją<sup>24,25</sup>. Powoduje ona upośledzenie pamięci, funkcji wykonawczych, giętkości myślenia, uwagi, a także spowolnienie przetwarzania informacji<sup>13,26,27</sup>. Obserwowane deficyty korelują z czasem trwania i ciężkością hipoksji, a długotrwałe leczenie tlenem może poprawiać funkcjonowanie poznawcze<sup>14</sup>. Do potencjalnych przyczyn braku poprawy zastosowanego leczenia należy nieprzestrzeganie zaleczonej tlenoterapii i słabe przestrzeganie przyjmowania leków stwierdzone u osób, u których dochodzi do obniżenia ogólnego funkcjonowania poznawczego i pamięci.

## **Formy opieki psychologicznej**

### ***Interwencja kryzysowa***

Kryzys spowodowany ciężką chorobą somatyczną wymaga interwencji i udzielenia właściwej pomocy psychologicznej<sup>26</sup>. Pomoc profesjonalna zmierza do jasnego przedstawienia problemu choroby, co stwarza szansę na realistyczne zmaganie się z nią. W ramach interwencji kryzysowej konieczne jest zwrócenie uwagi na:

- przyczynę choroby,
- subiektywną ocenę stanu zdrowia,



- ocenę aktualnej fazy kryzysu, w której znajduje się chory,
- dokonanie oceny zachowań pacjenta w sytuacji choroby,
- ocenę realistycznych możliwości zmagania się chorego z problemami,
- określenie metod pomocy terapeutycznej (terapia chorego i terapia rodziny).

Pomoc psychologiczna powinna dążyć do: udzielania wsparcia emocjonalnego, bycia z chorym, wzmacniania odporności psychicznej, rozszerzenia zrozumienia sytuacji kryzysu, a także dostarczenia pomocy w jego przetrwaniu. Koniecznym warunkiem jest nawiązanie kontaktu i efektywnej komunikacji. Dobry kontakt emocjonalny z osobą w kryzysie powinien opierać się na zdolności interweniującego do okazywania empatii, troski i szacunku<sup>6</sup>. Należy wzmacniać poczucie kompetencji i sprawczości chorego, ponieważ jest on w sytuacji, w której szczególnie negatywnie widzi siebie i swoją przyszłość. Należy zwrócić uwagę na sfery, których choroba nie zaburzyła i przedstawić je choremu w taki sposób, by mógł odczuwać satysfakcję.

Interwencja kryzysowa związana z chorobą ma nie tylko doprowadzić do rozwiązania aktualnych problemów i zmniejszyć objawy związane z kryzysem zdrowia, ale także pomóc rozwinąć bardziej adaptacyjne sposoby zmagania się z problemami choroby i kryzysami w przyszłości (nauczyć nowych sposobów zachowania się w sytuacjach trudnych). Szczególnie ważną rolę w prowadzeniu interwencji kryzysowej odgrywa dostarczenie choremu wsparcia społecznego.

### **Psychoedukacja**

Edukacja stanowi kluczowy element leczenia osób z chorobami przewlekłymi<sup>27</sup>. Zwiększa ona efektywność działań medycznych, poprawia komfort życia i przeżywalność chorych. Proces edukacji obejmuje edukację wstępną, której zadaniem jest przekazanie podstawowej i niezbędnej wiedzy teoretycznej dotyczącej zdiagnozowanej choroby oraz umiejętności praktycznego wykorzystania tej wiedzy.

Kolejne etapy poszerzonej edukacji polegają na systematycznym, stopniowym pogłębianiu wiedzy pacjenta według zasady małych kroków. Rolą edukacji jest także motywowanie pacjenta do optymalnego leczenia, prowadzenia samokontroli oraz osiągania celów terapeutycznych. Edukacja pacjentów ma się przyczynić do poprawy jakości życia.

Pomoc psychologa powinna polegać na przepracowaniu z pacjentem posiadanego przez niego obrazu choroby. Kształtowanie się obrazu własnej choroby przebiega pod wpływem emocji, często o dużym nasileniu, które mogą ten obraz choroby zniekształcać. Obraz choroby może wpłynąć na wybór strategii radzenia sobie z chorobą, pobudzając lub opóźniając aktywność prozdrowotną chorego. Należy położyć szczególny nacisk na zrozumienie przez pacjenta konieczności zmiany stylu życia (nikotyna, alkohol, zmiana diety, podejmowanie odpowiedniej aktywności ruchowej, stosowanie się do zaleceń lekarskich). Jednocześnie adekwatny obraz własnej choroby pozwala na dokonywanie przewartościowań odnoszących się do istoty i wartości życia, swojej roli społecznej czy sensu cierpienia<sup>10</sup>.

### **Psychoterapia**

Zmniejszenie ryzyka pojawiania się zaostrzeń i hospitalizacji zależy od umiejętności stosowania się przez pacjenta do zaleceń lekarskich, zmiany nawyków zdrowotnych i stylu życia, zastosowania rehabilitacji, poprawy stanu emocjonalnego i fizycznego<sup>28</sup>.

Wśród oddziaływań psychoterapeutycznych nakierowanych na zamianę procesów poznawczych i zachowań, szczególnie skuteczną przypisuje się terapii poznawczo-behawioralnej. Skuteczność tej formy terapii, szczególnie w odniesieniu do zaburzeń lękowych, została wielokrotnie potwierdzona empirycznie<sup>29</sup>. Istotą terapii poznawczo-behawioralnej jest modyfikacja

przekonań (dotyczących siebie, swoich objawów i otaczającego świata), zmienianie percepcji własnego położenia, konfrontowanie się z sytuacjami, które wzbudzają lęk i uczenie się nowych zachowań w tych sytuacjach. Podjęcie terapii daje możliwość identyfikowania i przełamywania schematów/pułapek w myśleniu o swojej sytuacji i zmienianie nawyków myślowych, które są szkodliwe.

### **Transplantacja**

Kryteria psychospołeczne są uważane za istotne w procesie kwalifikowania do transplantacji, dlatego ocena psychospołeczna jest standardowym etapem kwalifikacji do przeszczepu narządów mięszszowych<sup>30,31</sup>. Kryteria kwalifikacyjne kandydatów do przeszczepu mają na celu rozpoznanie chorych w schyłkowym stadium choroby, którzy odniosą największe korzyści z wykorzystania narządu dawcy<sup>5</sup>.

Bezwzględne przeciwwskazania do transplantacji to<sup>32</sup>:

- aktywne uzależnienia (alkoholizm, uzależnienia lekowe),
- stany psychotyczne i głębokie zaburzenia funkcji poznawczych utrudniające prawidłową ocenę rzeczywistości i uniemożliwiające podjęcie świadomej decyzji co do transplantacji.

Względne przeciwwskazania wymagają nie tylko oceny indywidualnych cech kandydata, ale także oceny możliwości wsparcia ze strony rodziny w uzyskaniu prawidłowej współpracy pooperacyjnej. Dotyczy to zwłaszcza:

- okresowego nadużywania leków lub alkoholu bez cech uzależnienia,
- głębokich zaburzeń osobowości, które mogą znacząco utrudniać współpracę z zespołem leczącym,
- przebytych w przeszłości stanów psychotycznych,
- zmniejszonych możliwości intelektualnych i cech uszkodzenia OUN.

Jednocześnie stany depresyjno-lękowe związane ze stresem oczekiwania na przeszczep nie mogą być traktowane jako czynnik dyskwalifikujących chorego, ponieważ najczęściej mają one charakter reaktywny i mijają w krótkim okresie po operacji<sup>33</sup>.

Do głównych celów przeprowadzania psychospołecznej kwalifikacji do transplantacji zalicza się:

- przewidywanie, w jaki sposób pacjent będzie sobie radził ze stresem spowodowanym operacją chirurgiczną,
- identyfikowanie współwystępujących zaburzeń psychicznych,
- określenie, czy można wyedukować pacjenta w stopniu, który umożliwi mu przyjęcie roli pacjenta transplantacyjnego oraz upewnienie się, że pacjent odpowiednio rozumie procedurę transplantacyjną, aby mógł wyrazić świadomą zgodę,
- upewnienie się, czy pacjent będzie w stanie zbudować z profesjonalistami opieki zdrowotnej relację opartą na współpracy,
- poznanie psychospołecznych potrzeb pacjenta i jego rodziny,
- określenie podstawowych miar funkcjonowania psychicznego, aby móc monitorować zmiany zachodzące w okresie pooperacyjnym.

Do oceny psychologicznej używa się wywiadu ustrukturyzowanego, który koncentruje się na ocenie:

- wsparcia społecznego oraz zdolności sieci wsparcia społecznego pacjenta do radzenia sobie ze stresorami związanymi z transplantacją,
- sposobie, w jaki pacjent rozumie wymagania oraz ryzyko związane z transplantacją, a także wynikające z niej korzyści,

- przestrzeganiu przez pacjenta planu opieki medycznej,
- psychopatologii,
- funkcjonowania poznawczego pacjenta.

## PIŚMIENNICTWO

1. Heszen-Niejodek I. (red.) Rola psychologa w diagnostyce i leczeniu chorób somatycznych. Warszawa, PZWL, 1990.
2. Leksowska A, Jaworska I, Gorczyca P. Choroba somatyczna jako wyzwanie adaptacyjne dla człowieka. *Folia Cardiologica Excerpta*. 2011;6:244–248.
3. Łosiak W. Natura stresu. Kraków, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2007.
4. Kubacka-Jasiecka D. Kryzysy zdrowia a możliwości zmagania się z cierpieniem choroby somatycznej. Kraków, Sztuka Leczenia, 2010/t. 1–2.
5. Kubacka-Jasiecka I, Mudyń K. Kryzys, interwencja i pomoc psychologiczna. Nowe ujęcie i możliwości. Toruń. Adam Marszałek, 2003.
6. Nasiłowska-Barud A. Specyfika pomocy psychologicznej u chorych z niewydolnością serca. *Sztuka Leczenia*, 2003/t. 3–4.
7. Ratajska A, Sinkiewicz W. Pacjent ze skrajną niewydolnością serca – psychospołeczne aspekty kwalifikacji do transplantacji serca. *Medycyna Paliatywna w Praktyce*. 2015;9:71–75.
8. Hobbs FDR, Kenkre JE, Roalfe JE, et al. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life. *Eur Heart J*. 2002;23:1867–1876.
9. Mościcka S, Wójcik D, Mamcarz A. Jakość życia pacjentów z niewydolnością serca. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2015;9:435–442.
10. Staniute M, Brozaitiene J, Burkauskas J. Type D personality, mental distress, social support and health related quality of life in coronary artery disease patients with heart failure: a longitudinal observational study. *Health Quality Life Outcomes*. 2015;13:1.
11. Denollet J, Vaes J, Brutsaert DL. Inadequate Response to Treatment in Coronary Heart Disease. Adverse Effects of Type D Personality and Younger Age on 5-Year Prognosis and Quality of Life. *Circulation*. 2000;102:630–635.
12. Pressler SJ. Cognitive functioning and chronic heart failure: a review of literature. *J Cardiovasc Nurs*. 2008;23:238–249.
13. Vogels RL, Oosterman JM, van Harten B, et al. Profile of cognitive impairment in chronic heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1764–1770.
14. Vogels RL, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:440–449.
15. Potoczek A, Niżankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Szczeklik A. Związki pomiędzy zespołem lęku napadowego i depresją a mechanizmami obronnymi, koherencją i funkcjonowaniem rodzinnym u pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej POChP. *Psychiatr Pol*. 2008;42:731–748.
16. Vögele C, von Leupoldt A. Mental disorders in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2008;102:764–773.
17. Di Marco F, Verga M, Reggente M, et al. Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. *Respir Med*. 2006;100:1767–1774.
18. Hesselink AE, Penninx B, Schlosser MAG, et al. The role of coping resources and coping style in quality of life of patients with asthma or COPD. *Qual Life Res*. 2004;13:509–518.
19. Howard C, Hallas CN, Wray J, Carby M. The relationship between illness perceptions and panic in chronic obstructive pulmonary disease. *Behav. Res Ther*. 2009;47:71–76.
20. Moore MC, Zebb BJ. The catastrophic misinterpretation of physiological distress. *Behav Res Ther*. 1999;37:1105–1118.
21. Rietveld S, Van Beest I, Everaerd W. Psychological confounds in medical research: the example of excessive cough in asthma. *Behav Res Ther*. 2000;38:791–800.
22. Andysz A, Merecz D. Psychologiczne konsekwencje przewlekłych chorób układu oddechowego. Rola personelu medycznego w ich przezwyciężaniu. *Pneumonol Alergol Pol*. 2012;80:329–338.
23. Talarowska M, Florkowski A, Gałecki P i wsp. Współwystępowanie zaburzeń depresyjnych, lękowych oraz zaburzeń funkcji poznawczych wśród pacjentów cierpiących na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2009;26:201–205.
24. Grant I, Heaton R, McSweeney A, et al. Neuropsychological finding in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 1982;142:1470–1476.
25. Krop HD, Block AJ, Cohen E. Neuropsychologic effects of continuous oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1973;64:317–322.

26. James RK, Gilliland BE: Strategie interwencji kryzysowej. Pomoc Psychologiczna poprzedzająca terapię. Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych. Warszawa, Wydawnictwo Edukacyjne, 2005.
27. Szalast A, Pudełko S. Edukacja i jakość życia pacjentów z niewydolnością serca. *Medycyna Rodzinna*. 2014;2:74–80.
28. Jassem E, Górecka D, Krakowiak P i wsp. Zintegrowana opieka medyczna u chorych na zaawansowaną przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Pneumonol Alergol Pol*. 2010;78:126–132.
29. Kühl K, Schürmann W, Rief W. Mental disorders and quality of life in COPD patients and their spouses. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008 3:727.
30. Clinical Guidelines For Adult Heart Transplantation, 2014. Clinical Guidelines For Adult Heart Transplantation, 2014.
31. Dew M, Switzer G, DiMartini A, et al. Psychosocial assessments and outcomes in organ transplantation. *Prog Transplant*. 2000;10:239–261.
32. Gulla B. Psychologiczne aspekty transplantacji serca. *Psychiatria Polska*. 2006;40:323–334.
33. Jones B, Taylor F, Downs K, Spratt P. Long term follow up of the emotional adjustment of patients after heart transplantation. W: Walter PJ, red. Quality of life after open heart surgery. Part four: Quality of life after heart transplantation. Dordrecht-Boston-London, Kluwer Academic Publishers, 1992.

---

## **CZĘŚĆ VI**

# **Leczenie inwazyjne u chorych obciążonych chorobami układów krążenia i oddechowego**

---



# Przezskórne interwencje wieńcowe u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc

Maksymilian Mielczarek, Dariusz Ciećwierz, Miłosz Jaguszewski

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Koronarografia uzupełniona o ocenę czynnościową zwężeń powinna odgrywać szczególną rolę w diagnostyce przewlekłych zespołów wieńcowych (CCS, *chronic coronary syndromes*) u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) ze względu na relatywnie niską specyficzność testów nieinwazyjnych w tej grupie chorych
- Wyniki pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*), jak i przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary interventions*) są gorsze w grupie chorych na POChP
- U pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią POChP zarówno CABG, jak i PCI mogą być z powodzeniem wykorzystywane
- W grupie chorych na ciężką postać POChP wysokie ryzyko okołoperacyjne związane z CABG powoduje, że ta metoda rewaskularyzacji nie powinna być wykorzystywana rutynowo
- Obecnie nie ma pewności, czy w grupie chorych na POChP wybór metody rewaskularyzacji powinien opierać się na zaleceniach odnoszących się do populacji ogólnej
- Zwiększone ryzyko zakrzepicy w stencie u chorych na POChP zobowiązuje do szczególnej skrupulatności podczas opracowywania strategii rewaskularyzacji oraz wskazuje na konieczność rozważenia bardziej agresywnej farmakoterapii przeciwplatekowej

## Wprowadzenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) występuje często u pacjentów poddawanych rewaskularyzacji mięśnia sercowego<sup>1,2</sup>. W świetle aktualnej wiedzy należy stwierdzić, iż POChP i choroba wieńcowa (CAD, *coronary artery disease*) są ze sobą powiązane nie tylko poprzez wspólny profil czynników ryzyka. Wykazano, że POChP jest czynnikiem ryzyka CAD, wpływając na rozwój miażdżycy poprzez związany z chorobą płuc przewlekły proces zapalny i systemową hipoksję<sup>3,4</sup>.

U 16% chorych na POChP kwalifikowanych do przeszczepienia płuc wykazano w koronarografii obecność zwężeń powyżej 50% światła naczynia<sup>5</sup>. Ponadto pacjenci z bardziej zaawansowanymi postaciami POChP oraz ci, u których często dochodzi do zaostrzeń tej choroby, są szczególnie narażeni na wystąpienie zawału serca (MI, *myocardial infarction*)<sup>6</sup>. Obecność POChP ma wpływ nie tylko na rokowanie pacjentów z CAD, ale także na wyniki pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*), jak i przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*), dlatego rewaskularyzacja mięśnia sercowego u pacjentów z towarzyszącą POChP jest istotnym zagadnieniem, które wymaga szerszego opracowania.

## Diagnostyka inwazyjna choroby wieńcowej u chorych na POChP

Według aktualnych wytycznych ESC (*European Society of Cardiology*) dotyczących postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych (CCS, *chronic coronary syndrome*) z 2019 roku u objawowych pacjentów, u których nie można wykluczyć CAD na podstawie oceny klinicznej, należy poszerzyć diagnostykę o jedno z nieinwazyjnych obciążeniowych badań obrazowych lub tomografię komputerową tętnic wieńcowych (CTA, *computed tomography angiography*)<sup>7</sup>. Niestety diagnostyka nieinwazyjna CAD u pacjentów z zaawansowaną chorobą płuc jest znacznie utrudniona, głównie ze względu na podobną symptomatologię obu chorób i ograniczoną wydolność fizyczną zwłaszcza chorych na POChP. Obciążeniowe badanie echokardiograficzne z zastosowaniem dożylnego wlewu dobutaminy u pacjentów z zaawansowaną postacią POChP ma ograniczoną wartość diagnostyczną, co wynika ze zwiększonej powietrzności płuc, nierzadko znacznie pogarszającej wizualizację serca i utrudniającej identyfikację często subtelnych odcinkowych zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego. Z kolei w przypadku klasycznej elektrokardiograficznej próby wysiłkowej, jak i wysiłkowego obrazowania metodą scyntygrafii perfuzyjnej serca (SPECT, *single positron emission computed tomography*), problemem jest duszność wysiłkowa związana z chorobą płuc, która może uniemożliwiać osiągnięcie wystarczającego obciążenia dla wykazania niedokrwienia mięśnia sercowego. Duszność wysiłkowa związana z POChP może być również mylnie interpretowana jako objaw CAD, co znacznie zmniejsza specyficzność wykonywanych w tej grupie nieinwazyjnych badań obciążeniowych. Ponadto w przypadku badań obciążeniowych na bieżni lub cykloergometrze problemem staje się przewlekła choroba niedokrwienna kończyn dolnych, która często towarzyszy POChP ze względu na wspólny dominujący czynnik ryzyka, jakim jest palenie tytoniu. Dostępność obciążeniowego obrazowania serca rezonansem magnetycznym (CMR, *cardiac magnetic resonance*) jest w codziennej praktyce bardzo ograniczona. Dodatkowo zastosowanie nioselektywnych wazodylatorów, tj. adenozyliny bądź dipirydamolu w obrazowaniu CMR lub SPECT z obciążeniem farmakologicznym naraża chorych na POChP na ryzyko skurczu oskrzeli, szczególnie jeżeli wyjściowo w badaniu fizykalnym występują cechy obturacji<sup>8</sup>.

Alternatywne podejście do diagnostyki nieinwazyjnej CAD, polegające na obrazowaniu tętnic wieńcowych, w grupie chorych na POChP może napotykać pewne trudności. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w CCS nie zalecają wykonywania CTA u pacjentów z rozległymi zwapnieniami tętnic wieńcowych, niemiaryowym rytmem serca, otyłością oraz w przypadku braku możliwości współpracy z pacjentem w trakcie badania polegającej na wykonaniu polecenia nabrania i przytrzymania powietrza przez kilka sekund<sup>7</sup>. W istocie u chorych na POChP rozległość zwapnień w obrębie ścian tętnic wieńcowych jest znacznie bardziej nasiloną niż w populacji ogólnej<sup>9</sup>. Ponadto u chorych na POChP często występują arytmie nadkomorowe, w tym migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), co wynika z przyspieszonej przebudowy przedsionków spowodowanej nadciśnieniem płucnym, przewlekłym stanem zapalnym i hipoksją<sup>10</sup>.



Biorąc pod uwagę liczne utrudnienia w diagnostyce nieinwazyjnej CAD u chorych na POChP oraz fakt częstego współwystępowania CAD, klasyczna koronarografia jest często wykorzystywaną metodą diagnostyczną u pacjentów z chorobami płuc, pomimo że niesie ze sobą pewne ryzyko wystąpienia powikłań<sup>11</sup>. Warto podkreślić, że postępowanie diagnostyczne, w którym dominującą rolę odgrywa koronarografia, niekiedy z pominięciem badań nieinwazyjnych, jest zalecane przez aktualne wytyczne ESC. Autorzy wytycznych zalecają wykonywanie koronarografii jako alternatywnej metody dla badań nieinwazyjnych u pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem CAD, objawami utrzymującymi się pomimo zastosowania farmakoterapii i w przypadku typowej dławicy przy niewielkim wysiłku, a także u pacjentów, u których ocena kliniczna wskazuje na wysokie ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowego<sup>7</sup>. Ponadto, według wytycznych, wykonanie inwazyjnej koronarografii z ewentualną oceną istotności czynnościowej zwężeń należy rozważyć w celu potwierdzenia obecności CAD u pacjentów, u których wyniki testów nieinwazyjnych są niejednoznaczne<sup>7</sup>.

Według aktualnego stanu wiedzy wykazanie w koronarografii u pacjenta z CCS istotnego angiograficznie zwężenia (czyli zwężenia >50% w pniu lewej tętnicy wieńcowej lub w proksymalnym segmencie gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej oraz >70% w pozostałych segmentach obu tętnic wieńcowych) nie jest wystarczającym argumentem do podjęcia decyzji o rewaskularyzacji. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC dotyczącymi rewaskularyzacji z 2018 roku zaleca się, aby decyzję o rewaskularyzacji u pacjentów stabilnych ze zwężeniami <90% podejmować, kierując się obrazem angiograficznym tętnic wieńcowych po weryfikacji istotności hemodynamicznej zwężeń<sup>12</sup>. Wobec powyższego u pacjentów z CCS, u których nie udokumentowano wcześniej niedokrwienia testem nieinwazyjnym, rewaskularyzacja mięśnia sercowego może być przeprowadzona jedynie w przypadku zwężeń ograniczających światło naczynia powyżej 90%. W przypadku stwierdzenia w koronarografii tzw. zwężeń granicznych, czyli zwężeń powodujących zmniejszenie światła naczynia w zakresie 40–90%, należy wykazać, że zwężenie może powodować wysiłkowe niedokrwienie mięśnia sercowego, wykonując nieinwazyjne badanie obciążeniowe lub inwazyjną ocenę istotności czynnościowej zwężenia. Inwazyjna ocena istotności hemodynamicznej zwężeń, jaką jest pomiar cząstkowej rezerwy przepływu z obciążeniem adenozyzną (FFR, *fractional flow reserve*), jak i zyskujący stopniowo na znaczeniu spoczynkowy pomiar gradientu przez zwężenie (iFR, *instantaneous flow ratio*, RFR, *resting full-cycle ratio*), powinna odgrywać szczególną rolę u chorych na POChP w związku z ograniczeniami nieinwazyjnych badań obciążeniowych w tej grupie. Biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko wystąpienia skurczu oskrzeli po zastosowaniu adenozyzny, u pacjentów z obturacją oskrzeli warto rozważyć wykorzystanie innego niż adenozyzna wazodylatora, np. papaweryny, która jest łatwo dostępna i podobnie skutecznie wywołuje hiperemię, imitując warunki panujące w mięśniu sercowym podczas maksymalnego obciążenia lub ograniczyć badanie do oceny spoczynkowego gradientu przez zwężenie (iFR, RFR), rezerwując pomiar gradientów z obciążeniem adenozyzną/papaweryną tylko dla pacjentów, u których wynik iFR lub RFR jest graniczny lub niejednoznaczny.

## **Specyfika chorych na POChP poddawanych rewaskularyzacji mięśnia sercowego**

Rewaskularyzację mięśnia sercowego u pacjentów z CCS i POChP oraz granicznymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych należy przeprowadzić podobnie jak w populacji ogólnej, tj. po wykazaniu istotności hemodynamicznej zwężeń. W procesie decyzyjnym trzeba uwzględnić większą rolę diagnostyki inwazyjnej, zważywszy na opisane wcześniej ograniczenia nieinwazyjnych metod dokumentujących niedokrwienie mięśnia sercowego w tej grupie pacjentów. Aktualne wytyczne dotyczące rewaskularyzacji ESC, jak i wytyczne ESC dotyczące postępowania w CCS z 2019 roku,

dużą uwagę poświęcają zarówno zasadom diagnostyki CAD i kwalifikacji do rewaskularyzacji, jak i zagadnieniu, która metoda rewaskularyzacji, tj. CABG czy PCI, powinna być preferowana u pacjentów z określonym obrazem angiograficznym CAD. Oba powyższe dokumenty wytycznych nie formułują specyficznych zaleceń dla populacji pacjentów obciążonych POChP w zakresie diagnostyki CAD, jak i rewaskularyzacji. Niemniej w ostatnim czasie narasta przekonanie, że POChP ma na tyle istotny wpływ na fizjopatologię CAD i rokowanie pacjentów, iż powinna być uwzględniona w wytycznych podobnie jak cukrzyca, przewlekła choroba nerek czy przewlekła niewydolność serca (CHF, *chronic heart failure*), dla których opracowano specyficzne zestawy zaleceń.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc istotnie wpływa na rokowanie pacjentów z CAD, również tych, u których przeprowadzono rewaskularyzację. W szeregu badań wykazano, że rokowanie chorych na POChP poddawanych CABG, jak i PCI jest gorsze niż w populacji ogólnej. W niedawno opublikowanej subanalizie badania EXCEL, którego celem było porównanie rewaskularyzacji chirurgicznej z przeszorną w chorobie pnia lewej tętnicy wieńcowej, wykazano, że bez względu na metodę rewaskularyzacji (CABG vs. PCI) chorzy na POChP mieli większe ryzyko 30-dniowej i 3-letniej śmiertelności oraz większe ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (MACE, *major adverse cardiac events*) w porównaniu do pacjentów bez POChP<sup>13</sup>. Podobnie jak we wcześniejszych badaniach u pacjentów bez choroby pnia lewej tętnicy wieńcowej, w badaniu EXCEL krzywe ryzyka rozchodziły się wcześniej po rewaskularyzacji (co sugeruje wyższe ryzyko okołozabiegowe i okołoperacyjne u pacjentów z POChP) i ta różnica ulegała stałemu zwiększeniu w okresie 3-letniej obserwacji<sup>14-17</sup>. Obserwacje z badania EXCEL są zgodne z wynikami wcześniejszych badań wskazującymi na większe długoterminowe ryzyko MI i zgonu u chorych na POChP w porównaniu do pacjentów bez POChP, zarówno po rewaskularyzacji chirurgicznej, jak i przeszorniej<sup>14-17</sup>.

Mechanizm, w jakim dochodzi do MI w okresie okołoperacyjnym czy okołozabiegowym oraz w obserwacji długoterminowej (w badaniu EXCEL 3-letniej), jest zapewne wieloczynnikowy. Po pierwsze, u chorych na POChP często występują inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, co może w części odpowiadać za obserwowaną w tej grupie większą liczbę MI. Pomimo że w badaniu EXCEL nie odnotowano zależności między obecnością POChP a rozległością CAD ocenianą w skali SYNTAX, to dane z badań rejestrowych właściwie jednoznacznie wskazują, że u pacjentów z POChP, podobnie jak u pacjentów z cukrzycą i przewlekłą niewydolnością nerek, zaawansowanie CAD jest większe niż w populacji ogólnej. Przewlekły, uogólniony proces zapalny związany z POChP sprawia, że w tej grupie pacjentów częściej występują niestabilne blaszki miażdżycowe, co może przekładać się na większą liczbę ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndromes*)<sup>18</sup>. Sugeruje się również, że wzmożona aktywność płytek, zwiększone stężenie fibrynogenu oraz policytomia związane z POChP mogą stanowić swoistą triadę prozakrzepową odpowiadającą za obserwowaną większą liczbę MI u chorych na POChP poddawanych rewaskularyzacji w porównaniu do pacjentów bez POChP<sup>19</sup>. Z drugiej strony duże uwapnienie blaszek miażdżycowych u chorych na POChP może w pewnym stopniu chronić przed MI<sup>20</sup>. W niedawno opublikowanym badaniu, opierając się na danych z CTA wykazano, że obecność blaszek miażdżycowych bardzo silnie uwapnionych (co wskazuje na ich stabilną naturę) zmniejsza ryzyko wystąpienia ACS<sup>21</sup>.

## Wpływ POChP na wyniki pomostowania aortalno-wieńcowego

Według aktualnych wytycznych ESC dotyczących rewaskularyzacji CABG jest zalecane w przypadku istotnego hemodynamicznie zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej lub proksymalnego segmentu gałęzi przedniej zstępującej, a także w trójnaczyniowej chorobie wieńcowej, tj. kiedy istotne zwężenia stwierdza się równocześnie w prawej tętnicy wieńcowej oraz gałęzi przedniej zstępującej i gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej<sup>12</sup>. Należy zaznaczyć, że te zasady dotyczą pacjentów

z CCS, jak i z ACS, po ewentualnym zaopatrzeniu zwężenia odpowiedzialnego za ACS metodą przeszskórną. Obecnie pacjenci z najcięższą postacią POChP, z bardzo obniżoną objętością oddechową płuc czy też zależni od ciągłej tlenoterapii zazwyczaj są dyskwalifikowani z rewaskularyzacji chirurgicznej ze względu na wysokie ryzyko znieczulenia ogólnego i rozważa się u nich rewaskularyzację przeszskórną lub leczenie zachowawcze. Bardziej problematyczna jest kwestia rewaskularyzacji u pacjentów z łagodną i umiarkowaną ciężką postacią POChP. Negatywny wpływ POChP na wyniki rewaskularyzacji chirurgicznej został dobrze udokumentowany, w związku z tym choroba ta została uznana za niezależny czynnik rokowniczy śmiertelności okołoperacyjnej i uwzględniona w najważniejszych skalach ryzyka operacyjnego, tj. w skali STS (*Society of Thoracic Surgery*), jak i EuroScore (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*)<sup>22–24</sup>. Stosowanie obu powyższych skal jest zalecane przez aktualne wytyczne ESC dotyczące rewaskularyzacji, w których tworzeniu uczestniczyli eksperci EACTS (*The European Association for Cardio-Thoracic Surgery*)<sup>12</sup>. W dużym, wieloośrodkowym badaniu rejestrowym, którego wyniki stanowiły podstawę do opracowania skali EuroSCORE, wykazano, że obecność POChP zwiększała ryzyko zgonu u pacjentów poddawanych CABG<sup>25</sup>. We wspomnianym wcześniej badaniu EXCEL w grupie pacjentów z POChP leczonych chirurgicznie stwierdzono większe 30-dniowe ryzyko MI, infekcji dolnych dróg oddechowych i śmiertelności ogólnej oraz sercowo-naczyniowej<sup>13</sup>. Wyniki te są zgodne z danymi z wcześniejszych badań wskazującymi na wyższe ryzyko powikłań wewnątrzszpitalnych, wstrząsu kardiogenego i zgonu u pacjentów z POChP leczonych chirurgicznie<sup>16</sup>. Przewlekła obturacyjna choroba płuc wpływa również na długoterminowe rokowanie po CABG. W badaniu SYNTAX, porównującym obie metody rewaskularyzacji (CABG vs. PCI) w leczeniu choroby pnia lewej tętnicy wieńcowej i trójnaczyniowej CAD, POChP była niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zgonu w obserwacji 4-letniej u pacjentów poddanych CABG, natomiast takiego związku nie zaobserwowano u pacjentów poddanych PCI<sup>26</sup>. Wyniki badania SYNTAX posłużyły do stworzenia skali zaawansowania CAD opierającej się na ocenie angiograficznej zwężeń, która pomimo upływu wielu lat od publikacji wciąż jest rekomendowanym narzędziem, wykorzystywanym podczas wyboru metody rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej i trójnaczyniową CAD<sup>12</sup>. W zmodyfikowanej skali SYNTAX II Score, wprowadzającej oprócz oceny obrazu angiograficznego również ocenę kliniczną pacjenta, POChP została uwzględniona jako jeden z ośmiu czynników klinicznych<sup>27</sup>. W analizie opartej na danych ze szwedzkiego rejestru SWEDEHEART, w której uwzględniono tylko pacjentów z ACS, stwierdzono większą śmiertelność ogólną w obserwacji 5-letniej u chorych na POChP poddanych rewaskularyzacji zarówno chirurgicznej, jak i przeszskórnej, również po korekcie względem wieku, chorób współistniejących i płci<sup>28</sup>. Dodatkowo w przypadku pacjentów z POChP leczonych chirurgicznie odnotowano większe ryzyko wystąpienia w okresie pooperacyjnym zapalenia płuc oraz zakażeń, które wymagały zastosowania antybiotykoterapii<sup>28</sup>. Należy zaznaczyć, że większą częstość infekcji dolnych dróg oddechowych u chorych na POChP poddawanych CABG stwierdzono zarówno w badaniach EXCEL, jak i w analizie opartej na danych z rejestru SWEDEHEART, jednak w obu badaniach nie skutkowało to wydłużeniem czasu wentylacji mechanicznej w okresie pooperacyjnym<sup>13,28</sup>.

Wydaje się, że rokowanie chorych na POChP poddawanych CABG zależy nie tyle od samej obecności, ile od stopnia zaawansowania choroby płuc. W jednym z pierwszych badań podejmujących zagadnienie wpływu POChP na rokowanie pacjentów poddawanych CABG wykazano, że tylko ciężka postać POChP powodowała zwiększenie śmiertelności wewnątrzszpitalnej<sup>29</sup>. Podobne wnioski należy wyciągnąć z pracy Fustera i wsp., którzy wykazali, że tylko u pacjentów z POChP i ciężką obturacją (FEV1s <60%) w przedoperacyjnej spirometrii ryzyko śmiertelności wewnątrzszpitalnej po rewaskularyzacji chirurgicznej było istotnie wyższe<sup>30</sup>. W grupie pacjentów z najcięższą postacią POChP, stosujących przewlekle sterydy, śmiertelność pooperacyjna jest zdecydowanie wyższa niż w populacji ogólnej, należy jednak podkreślić, że w wyjątkowych przypadkach można rozważać leczenie chirurgiczne również w tej grupie chorych, szczególnie że istnieją pojedyncze

doniesienia sugerujące brak istotnej zależności między ciężkością POChP a 30-dniowym ryzykiem zgonu po CABG<sup>31</sup>. Natomiast w tym ostatnim badaniu stwierdzono większe ryzyko zakażenia dróg oddechowych i wydłużenie czasu hospitalizacji u pacjentów z ciężką postacią POChP poddawanych CABG<sup>31</sup>. Z kolei u pacjentów z łagodną i umiarkowaną ciężką postacią POChP dane z badań obserwacyjnych wskazują na podobną śmiertelność pooperacyjną w porównaniu do populacji ogólnej<sup>29,32</sup>.

## Specyfika zabiegów przezskórnej angioplastyki wieńcowej u chorych na POChP

Zabiegi angioplastyki wieńcowej w dobie nowej generacji stentów uwalniających leki antymitotyczne (DES, *drug-eluting stents*) stały się metodą rewaskularyzacji z wyboru u większości pacjentów z CAD. Jest to metoda rewaskularyzacji preferowana u pacjentów z jednonaczyniową i dwunaczyniową CAD bez zajęcia pnia lewej tętnicy wieńcowej lub proksymalnego segmentu gałęzi przedniej zstępującej<sup>12</sup>. Równocześnie jest to metoda równoważna do leczenia chirurgicznego u pacjentów ze zwężeniem segmentu proksymalnego gałęzi przedniej zstępującej lub chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej z niskim i umiarkowanym zaawansowaniem CAD w ocenie w skali SYNTAX<sup>12</sup>. Pomimo że istnieje przeświadczenie, że POChP ma bardziej negatywny wpływ na rokowanie pacjentów poddawanych CABG, istnieją przekonujące dowody, że ma również istotny wpływ na rokowanie pacjentów po rewaskularyzacji przezskórnej<sup>33</sup>. Według różnych szacunków 2,5–10% wszystkich pacjentów poddawanych zabiegom PCI ma zdiagnozowaną chorobę płuc<sup>34</sup>. W analizie opartej na danych z ogólnopolskiego rejestru procedur kardiologii interwencyjnej (ORPKI, Ogólnopolski Rejestr Procedur Kardiologii Interwencyjnej) odnotowano, że częstość wszystkich powikłań okołozabiegowych jest wyższa u pacjentów z POChP w porównaniu z pacjentami bez POChP. W tej analizie u chorych na POChP stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia zjawiska *no-reflow* i okołozabiegowych MI oraz zatrzymania krążenia, ale mniejsze pokontrastowych reakcji alergicznych, co może przynajmniej częściowo wynikać ze stosowania w tej grupie chorych przewlekłej terapii sterydami<sup>35</sup>. Według aktualnej wiedzy POChP pogarsza również długoterminowe wyniki PCI zwiększając ryzyko powtórnej rewaskularyzacji<sup>36</sup>. Analizując dane z badań BASKET-PROVE I II wykazano, że pacjenci z CAD i POChP poddawani rewaskularyzacji przezskórnej w obserwacji dwuletniej mieli wyższe ryzyko zgonu z wszystkich przyczyn, ale również śmierci sercowej oraz zakrzepicy w stencie<sup>19</sup>. Badanie BASKET było pierwszym, w którym odnotowano korelację między występowaniem POChP a zakrzepicą w stencie. W innej pracy przeprowadzonej w oparciu o rejestr ORPKI potwierdzono obserwacje z badania BASKET, dokumentując, że u chorych na POChP częściej wykonywano powtórne zabiegi PCI z powodu restenozy i zakrzepicy w stencie, w porównaniu do pacjentów bez POChP<sup>34</sup>.

Podjmując rewaskularyzację metodą PCI u chorych na POChP, należy mieć na uwadze nie tylko większe ryzyko powikłań okołozabiegowych, ale również możliwe trudności techniczne w trakcie zabiegu. Duża rozległość zmian miażdżycowych u chorych na POChP może utrudniać precyzyjne określenie zakresu, w jakim naczynie wymaga stentowania. Brak zdrowych odcinków tętnicy utrudnia zdefiniowanie tzw. proksymalnych i dystalnych „stref lądowania” dla stentów, co niekiedy kończy się pokryciem stentami bardzo długich odcinków naczyń, co z kolei może wpływać negatywnie na odległe wyniki rewaskularyzacji. W przypadku bardzo rozległych zmian miażdżycowych rozsądnym rozwiązaniem może być wykorzystanie tzw. techniki „spot stenting”, polegającej na implantacji stentów tylko w ciasno zwężonych odcinkach naczyń, licząc się z ryzykiem brzeżnej dyssekcji naczyń wymagającej doszczepienia kolejnego stentu. Trudności w rewaskularyzacji przezskórnej u chorych na POChP wynikają również z charakterystycznego dla tej grupy dużego uwapnienia blaszek miażdżycowych. Mocno uwapnione blaszki miażdżycowe wymagają

odpowiedniego przygotowania przed implantacją stentu. Przygotowanie blaszki polega na agresywnym jej poszerzeniu tzw. balonami niepodatnymi (NC, *non-compliant*), niekiedy balonami tnącymi (jeżeli balon tnący jest niedostępny to z powodzeniem można wykorzystać dodatkowy przewodnik wieńcowy jako przewodnik tnący podczas rozprężenia balonu NC wysokim ciśnieniem), lub na zastosowaniu mechanicznej aterektomii rotacyjnej (tzw. rotablacja). W chwili obecnej dostępna jest również alternatywna technika umożliwiająca modyfikację niepodatnych na poszerzenie, zwapniałych blaszek miażdżycowych, tj. ultradźwiękowa litotrypsja wewnątrznacyniowa (IVL, *intravascular lithotripsy*), która w określonych przypadkach stanowi doskonałą alternatywę dla rotablacji. Odpowiednie przygotowanie zwapniałej blaszki miażdżycowej umożliwia pełne rozprężenie implantowanego stentu, sprawiając, że ryzyko zakrzepicy czy restenozy w stencie jest minimalne. Omawiając zabiegi PCI u chorych na POChP, należy również zwrócić uwagę na zjawisko *elastic recoil*, które było pierwotnie opisywane jako ograniczenie prostej angioplastyki balonowej (POBA, *plain old balloon angioplasty*), a które obecnie pojawia się również w kontekście nowoczesnych stentów o bardzo cienkich przęsłach (*ultra-thin strut DES*). Tego typu stenty charakteryzują się łatwością dostarczenia w miejsce implantacji ze względu na wysoką elastyczność układu balon-stent oraz ekstremalnie niskim ryzykiem zakrzepicy. Wydaje się jednak, że zastosowanie stentów o bardzo cienkich przęsłach w mocno zwapniałych tętnicach wieńcowych ma ograniczenia, ponieważ ich siła radialna może nie być wystarczająca, aby przeciwstawić się siłom działającym ze strony naczynia co może spowodować zniekształcenie i częściowe zapadnięcie się stentu, zwiększając ryzyko zakrzepicy i restenozy. Obecnie powszechnie wykorzystywane stenty o cienkich przęsłach (*thin strut DES*) również mają różną siłę radialną, co wynika z różnej architektury stentów oraz zastosowanego stopu metalu. Generalnie obowiązuje zasada, że stenty łatwiej dostarczalne mają równocześnie mniejszą siłę radialną. Z drugiej strony samo dostarczenie stentu w miejsce implantacji w przypadku rozlegle zwapniałych, sztywnych tętnic wieńcowych może być dużym wyzwaniem. Przewidując taki problem, należy zadbać o odpowiednie wsparcie (*back-up support*), wybierając odpowiedni cewnik prowadzący. Należy również rozważyć wybór cewnika prowadzącego o większej niż standardowa średnicy (np. 7French zamiast 6French). Ponadto, aby skutecznie dostarczyć stent, można również wykorzystać przewodnik wieńcowy o większej sztywności oraz użyć dodatkowych przewodników jako „szyn” – tzw. *buddy wires*. Niekiedy w celu zwiększenia wsparcia podczas wprowadzania stentu lub w celu ominięcia zakrętu naczynia uniemożliwiającego przeprowadzenie stentu konieczne jest użycie cewnika przedłużającego cewnik prowadzący (*guide extention, mother-and-child*) i wciąganie go do leczonej tętnicy wieńcowej metodą trakcji z wykorzystaniem rozprężonego w tętnicy balonu kotwiczącego (*anchor balloon*). Czasami rozsądną opcją jest użycie większej liczby krótkich stentów, zamiast jednego długiego oraz ostatecznie wykorzystanie stentów łatwiej dostarczalnych, mając świadomość ich ograniczeń związanych z mniejszą siłą radialną.

Groźnym powikłaniem PCI, które częściej odnotowywane jest u chorych na POChP, jest zjawisko *slow-flow* i *no-reflow*, polegające na zwolnionym przepływie w naczyniu lub braku przepływu pomimo poszerzenia zwężenia i implantacji stentu. Zjawiska te występują głównie w przypadku rewaskularyzacji u pacjentów z MI typu 1, kiedy dochodzi do zamknięcia czy krytycznego zwężenia tętnicy w wyniku pęknięcia/erozji blaszki miażdżycowej z następczym wytworzeniem skrzepliny. Powodem *slow-flow, no-reflow* jest najczęściej przemieszczenie fragmentów skrzepliny (dystalna embolizacja), które blokują naczynia mikrokrążenia. Prewencja zjawiska *slow-flow, no-reflow* polega na mechanicznym usunięciu skrzepliny ze światła naczynia (trombektomia aspiracyjna) przed rozprężaniem balonu i implantacją stentu. Ponadto stosuje się dożylnie lub dowieńcowo leki przeciwplatekcyjne z grupy antagonistów glikoproteiny IIb/IIIa oraz dowieńcowo adenozyne, która rozkurcza naczynia mikrokrążenia. Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko *slow-flow, no-reflow* u chorych na POChP, w przypadku leczenia MI zasadnym wydaje się częstsze korzystanie z trombektomii aspiracyjnej i antagonistów IIb/IIIa w tej grupie chorych. Innym powikłaniem PCI, do którego częściej dochodzi u chorych na POChP, jest zakrzepica w stencie. Jak wspomniano

wcześniej, dla redukcji ryzyka zakrzepicy w stencie kluczowe jest prawidłowe, pełne rozprężenie stentu oraz konsekwentne stosowanie dwóch leków przeciwplatekcyjnych po zabiegu (kwas acetylosalicylowy oraz tienopirydyna lub tikagrelor). Ponadto w przypadku leczenia pacjentów z ACS należy kłaść nacisk na wykorzystywanie w podwójnej terapii przeciwplatekowej nowych, silnych leków przeciwplatekcyjnych, tj. tikagreloru lub prasugrelu zamiast kłopidogrelu. Należy zauważyć, że aktualnie dopuszcza się zastosowanie w ramach podwójnej terapii przeciwplatekowej tikagreloru lub prasugrelu również u pacjentów z CCS poddanych PCI, kiedy przewiduje się wyższe ryzyko zakrzepicy w stencie (tj. po implantacji długich stentów oraz w przypadku złożonych zabiegów w rozwidleniach naczyń). Obecnie wytyczne nie uwzględniają chorób współistniejących (np. cukrzyca, POChP) jako czynników klinicznych, które same byłyby wystarczającym argumentem do włączenia nowych leków przeciwplatekcyjnych u pacjentów z CCS leczonych PCI, jednak obecność tych chorób może być dodatkowym argumentem za wdrożeniem takiej terapii.

## Podsumowanie

Zważywszy na istotne odmienności w fizjopatologii CAD i rokowaniu chorych na POChP, a także dużą liczebność tej populacji, wydaje się zasadne zwrócenie większej uwagi na tę grupę pacjentów w przyszłych wytycznych ESC oraz opracowanie dla niej odrębnych zaleceń w zakresie diagnostyki CAD, kwalifikacji do rewaskularyzacji i farmakoterapii.

## PIŚMIENICTWO

1. Hadi HA, Zubaid M, Al Mahmeed W, et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 8167 Middle Eastern patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2010;33:228–235.
2. Selvaraj CL, Gurm HS, Gupta R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2005;96:756–759.
3. Adamson PD, Anderson JA, Brook RD, et al. Cardiac troponin I and cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll of Cardiol.* 2018;72:1126–1137.
4. Campo G, Pavasini R, Malagu M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015;29:147–157.
5. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2010;104:1035–1041.
6. Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Critic Care Med.* 2013;188:1091–1099.
7. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41:407–477.
8. Schiopu SRI, Zacherl M, Todica A, et al. Feasibility and accuracy of SPECT myocardial perfusion imaging in end-stage lung disease. *J Nucl Cardiol.* 2020;27:903–911.
9. Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, et al. Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors. *Circulation.* 2001;104:2679–2684.
10. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:725–731.
11. Mason PJ, Shah B, Tamis-Holland JE, et al. American Heart Association Interventional Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; and Council on Genomic and Precision Medicine. An Update on Radial Artery Access and Best Practices for Transradial Coronary Angiography and Intervention in Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11:e000035.
12. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87–165.
13. Huang X, Redfors B, Chen S, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on prognosis after percutaneous coronary intervention and bypass surgery for left main coronary artery disease: an analysis from the EXCEL trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55:1144–1151.

14. O'Boyle F, Mediratta N, Chalmers J, et al. Long-term survival of patients with pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43:697–703.
15. Campo G, Guastaroba P, Marzocchi A, et al. Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention. *Chest.* 2013;144:750–757.
16. Saleh HZ, Mohan K, Shaw M, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease severity on surgical outcomes in patients undergoing non-emergent coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:108–113.
17. Manganas H, Lacasse Y, Bourgeois S, et al. Postoperative outcome after coronary artery bypass grafting in chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J.* 2007;14:19–24.
18. Kumagai S, Ishii H, Takashima H, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on composition of left main coronary artery plaque with intermediate stenosis. *Int J Cardiol.* 2014;174:865–866.
19. Jatene T, Biering-Sørensen T, Nochioka K, et al. BASKET-PROVE Investigators. Frequency of Cardiac Death and Stent Thrombosis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (from the BASKET-PROVE I and II Trials). *Am J Cardiol.* 2017;119:14–19.
20. Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, et al. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. *Thorax.* 2014;69:718–723.
21. van Rosendael AR, Narula J, Lin FY, et al. Association of High-Density Calcified 1K Plaque With Risk of Acute Coronary Syndrome. *JAMA Cardiol.* 2020;5:282–290.
22. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1—coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:S2–22.
23. Nashef SA, Roques F, Michel P. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:9–13.
24. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:734–744.
25. Roques F, Nashef SAM, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15:816–823.
26. Farooq V, Serruys PW, Bourantas C, et al. Incidence and multivariable correlates of long-term mortality in patients treated with surgical or percutaneous revascularization in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial. *Eur Heart J.* 2012;33:3105–113.
27. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision-making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet.* 2013;381:639–650.
28. Andell P, Sjögren J, Batra G, et al. Outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe coronary artery disease who had a coronary artery bypass graft or a percutaneous coronary intervention. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52:930–936.
29. Samuels LE, Kaufman MS, Morris RJ, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with COPD. *Chest.* 1998;113:878–882.
30. Fuster RG, Argudo JAM, Albarova OG, et al. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29:202–209.
31. Manganas H, Lacasse Y, Bourgeois S, et al. Postoperative outcome after coronary artery bypass grafting in chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J.* 2007;14:19–24.
32. Michalopoulos A, Geroulanos S, Papadimitriou L, et al. Mild or moderate chronic obstructive pulmonary disease risk in elective coronary artery bypass grafting surgery. *World J Surg.* 2001;25:1507–1511.
33. Selvaraj CL, Gurm HS, Gupta R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2005;96:756–759.
34. Januszek R, Siudak Z, Dziewierz A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease affects the angiographic presentation and outcomes of patients with coronary artery disease treated with percutaneous coronary interventions. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128:24–34.
35. Januszek R, Dziewierz A, Siudak Z, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and periprocedural complications in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *PLoS One.* 2018;13:e0204257.
36. Enriquez JR, Parikh SV, Selzer F, et al. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute dynamic registry. *Chest.* 2011;140:604–610.

# Balonowa angioplastyka tętnic płucnych w nadciśnieniu płucnym zakrzepowo-zatorowym: gdzie jesteśmy i dokąd zmierzamy?

Marcin Kurzyna, Szymon Darocha, Marta Banaszkiewicz-Cyganik, Adam Torbicki

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) występuje w około 3% przypadków po epizodzie ostrej zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*) i jest groźnym powikłaniem prowadzącym do prawokomorowej niewydolności serca
- CTEPH charakteryzuje się obecnością zmian pozatorowych zamykających część odgałęzień tętnic płucnych oraz tworzeniem się zmian o typie mikroangiopatii w drobnych tętniczkach płucnych, które mimo że nie są zamknięte przez skrzepliny, przyjmują dodatkową objętość krwi płynącej pod patologicznie zwiększonym ciśnieniem
- Każdy pacjent z utrzymującą się dusznością wysiłkową i ograniczeniem tolerancji wysiłku po trzymiesięcznym okresie leczenia przeciwzakrzepowego po epizodzie ostrej PE powinien zostać oceniony pod kątem CTEPH
- W diagnostyce CTEPH zastosowanie znajdują: echokardiografia dopplerowska z oceną ciśnienia w PA oraz techniki obrazowe, takie jak scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc, angiotomografia komputerowa klatki piersiowej oraz klasyczna arteriografia płucna
- W przypadku rozpoznania zakrzepowo-zatorowego PH kwalifikację do odpowiedniej metody leczenia wykonuje interdyscyplinarna Grupa CTEPH, składająca się z kardiochirurga, kardiologa interwencyjnego oraz kardiologa mającego doświadczenie w farmakologicznym leczeniu nadciśnienia płucnego
- Pacjenci z CTEPH mają wskazania do bezterminowego leczenia przeciwzakrzepowego
- Pacjenci ze skrzeplinami zlokalizowanymi w tętnicach głównych i płatowych powinni być leczeni za pomocą endarterektomii płucnej wykonywanej w wyspecjalizowanym ośrodku kardiochirurgicznym
- Pacjenci ze zmianami zlokalizowanymi na poziomie tętnic segmentowych i subsegmentowych oraz pacjenci zdyskwalifikowani z leczenia kardiochirurgicznego z powodu ciężkich chorób współistniejących odnoszą korzyść z leczenia balonową angioplastyką płucną (BPA, *balloon pulmonary angioplasty*)



- BPA jest nowoczesną i małoinwazyjną techniką zabiegową, która powinna być wykonywana w ośrodkach mających odpowiednie doświadczenie
- Terapia lekami rozszerzającymi tętniczki płucne (riociguat, treprostinil, sildenafil) stanowi cenne uzupełnienie metod zabiegowych

## Patofizjologia zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) jest jednym z typów przedkapilarnego nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*), którego przyczyną jest utrzymywanie się w tętnicznym łożysku płucnym zorganizowanych skrzeplin pomimo co najmniej trzymiesięcznej terapii lekami przeciwkrzepliwymi<sup>1</sup>. Cechą charakterystyczną CTEPH jest włóknista przebudowa skrzeplin, co prowadzi do trwałej mechanicznej obturacji naczyń. W naczyniach wolnych od zatorów dochodzi do wzmożonego przepływu krwi odbywającego się pod zwiększonym ciśnieniem. Obszary zlokalizowane dystalnie w stosunku do niedrożnych PA są zaopatrywane przez krążenie oboczne z tętnic systemowych – najczęściej tętnic oskrzelowych. Oba procesy prowadzą do przebudowy mikrokrążenia płucnego i zwiększenia naczyniowego oporu płucnego (PVR, *pulmonary vascular resistance*) – nawet bez kolejnych epizodów PE. Konsekwencją zmian zachodzących w PA jest przeciążenie ciśnieniowe prawej komory serca i rozwój jej niewydolności. Niewydolność oddechowa stwierdzana w CTEPH ma wieloczynnikowy charakter. Zasadniczą rolę odgrywają zaburzenia perfuzji płucnej w stosunku do wentylacji, istotnie obniżona saturacja krwi żyłnej wpływającej do płuc związana ze zmniejszoną pojemnością minutową niewydolnego serca oraz prawo-lewy przeciek przez drożny otwór owalny. Dodatkowo należy uwzględnić wpływ przewlekłych chorób układu krążenia i układu oddechowego, które mogą współtowarzyszyć CTEPH.

Szacowana częstość występowania CTEPH wynosi około 2–3% w pierwszych dwóch latach po przebytych objawowym epizodzie ostrej zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*)<sup>2,3</sup>. Istnieje również grupa chorych, u których dochodzi do rozwoju CTEPH bez rozpoznanego wcześniej epizodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTED, *venous thromboembolic disease*). W jednym z międzynarodowych rejestrów CTEPH stwierdzono, że grupa ta może stanowić nawet 25% pacjentów z CTEPH. W tym samym badaniu wykazano, że średni wiek pacjenta w momencie rozpoznania CTEPH wynosi 63 lata, a częstość występowania choroby jest taka sama dla obu płci<sup>4</sup>. Czynniki ryzyka i stany predysponujące do rozwoju CTEPH przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.** Czynniki ryzyka i stany predysponujące do CTEPH wg Wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i postępowania w ostrej PE (2019)<sup>5</sup>

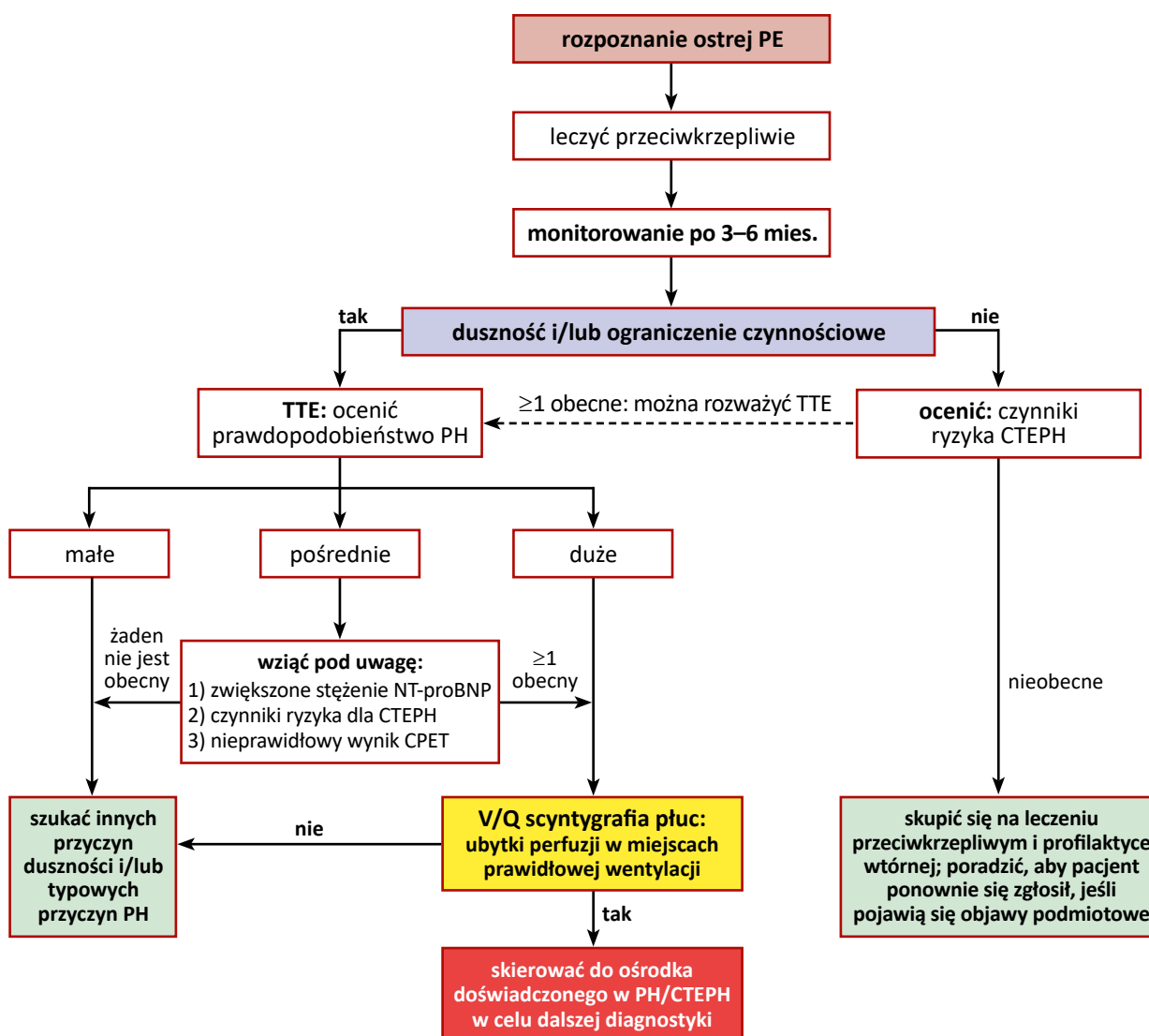
Nieprawidłowości związane z incydem ostrej PE (stwierdzone przy rozpoznaniu PE)	Współistniejące choroby przewlekłe i stany predysponujące do CTEPH (udokumentowane przy rozpoznaniu PE lub w czasie 3–6 miesięcy monitorowania)
Przebyte epizody PE lub DVT	Drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego z komór mózgu do prawego przedsionka serca (np. zastawka Pudeza)
Rozległe skrzepliny w tętnicach płucnych w angio-CT (CTPA)	Zakażone przewlekłe linie i.v. lub stymulatory
Echokardiograficzne objawy PH lub dysfunkcji prawej komory	Splenektomia w wywiadzie

Zmiany w CTPA sugerujące wcześniej istniejącą chorobę zakrzepowo-zatorową	Trombofilie, w szczególności zespół antyfosfolipidowy i wysokie poziomy czynnika VIII Grupa krwi inna niż 0 Niedoczynność tarczycy leczona hormonami tarczycy Nowotwór złośliwy w wywiadzie Zespoły mieloproliferacyjne Choroba zapalna jelit Przewlekłe zapalenie szpiku kostnego
---	--

CTPA (*computed tomography pulmonary angiogram*) – tomokomputerowa angiografia tętnic płucnych, CTEPH (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, DVT (*deep vein thrombosis*) – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, PE (*pulmonary embolism*) – zatorowość płucna

## Diagnostyka zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego

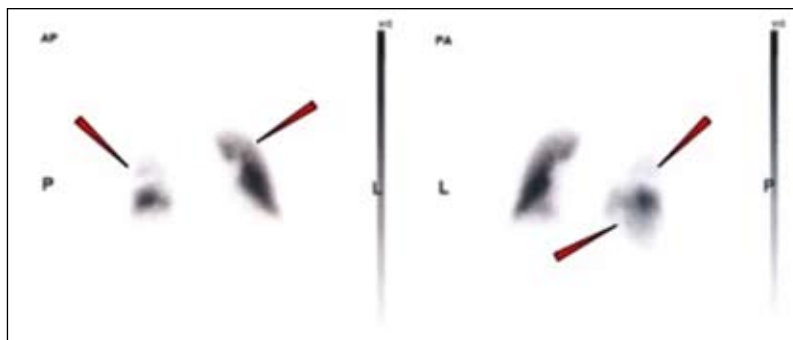
Rozpoznanie CTEPH jest możliwe po co najmniej trzymiesięcznym okresie skutecznego leczenia przeciwzakrzepowego stosowanego po epizodzie ostrej PE. Sugerowany algorytm monitorowania pacjenta po ostrej PE przedstawiono na rycinie 1.



**Rycina 1.** Strategia monitorowania i rozpoznawania długotrwałych powikłań PE na podstawie wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i postępowania w ostrej PE (2019)<sup>5</sup>.

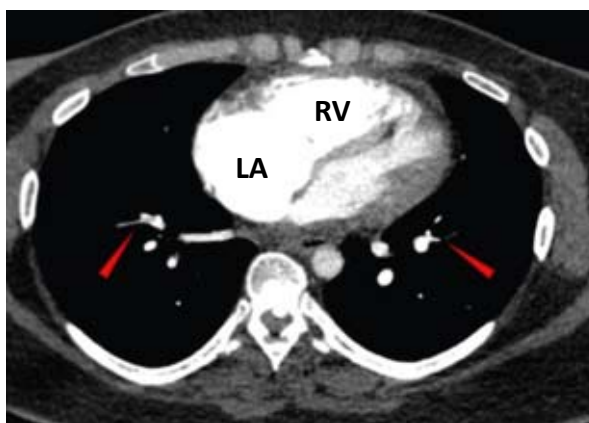
CPET (cardiopulmonary exercise test) – sercowo-płucny test wysiłkowy, CTEPH (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, PE (*pulmonary embolism*) – zatorowość płucna, PH (pulmonary hypertension) – nadciśnienie płucne, TTE (*transthoracic echocardiography*) – echokardiografia przezklatkowa

Metodą pierwszego wyboru w diagnostyce obrazowej jest scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc (V/Q, *ventilation/perfusion scan*), która uwidacznia co najmniej segmentalne ubytki perfuzji w prawidłowo wentylowanym miąższu płucnym (rycina 2). Czulość i swoistość scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyznej w rozpoznawaniu choroby to odpowiednio 96–97% i 90–95%<sup>6</sup>. Oznacza to, że prawidłowy wynik scyntygrafii V/Q jednoznacznie wyklucza CTEPH. Natomiast wynik nieprawidłowy wymaga wykonania kolejnych badań obrazowych. W przypadku współistnienia przewlekłych chorób płuc liczba niejednoznacznych wyników scyntygrafii płuc istotnie wzrasta.



**Rycina 2.** Scyntygrafia perfuzyjna u chorego na CTEPH. Widoczne są liczne segmentalne ubytki perfuzji w segmentach A1–A6 oraz A9–A10 płuca prawego i w segmencie A3 płuca lewego (czerwone strzałki).

Angio-CT (CTPA, *computed tomography pulmonary angiogram*) pozostaje podstawowym badaniem w diagnostyce CTEPH (rycina 3). Zmiany naczyniowe obserwowane w CTPA w CTEPH różnią się od tych stwierdzanych w ostrej PE. W CTEPH należy poszukiwać przyściennych skrzeplin, nieregularności w zarysie ścian oraz zwężeń i niedrożności naczyń. W badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*) charakterystyczna jest tak zwana mozaika perfuzyjna. Przydatna jest również analiza równomierności rozmieszczenia w płucach wypełnionych kontrastem drobnych tętniczek płucnych. Obszary pustki naczyniowej w prawidłowo powietrznych obszarach płuc powinny budzić podejrzenie CTEPH. Należy jednak pamiętać, że brak potwierdzenia obecności skrzeplin w tętnicach płucnych nie wyklucza w sposób pewny CTEPH<sup>7</sup>. Złotym standardem pozostaje konwencjonalna angiografia tętnic płucnych (rycina 4a i 4b). Zmiany charakterystyczne dla CTEPH w angiografii to zwężenia typu pierścienia, struny, sieci oraz całkowite zamknięcie naczynia. Zasadne jest wykonanie u chorego dwóch lub trzech badań obrazowych, co poprawia wiarygodność diagnozy i jest pomocne przy późniejszej kwalifikacji chorego do optymalnej metody leczenia.



**Rycina 3.** Angio-CT. Widoczne przyścienne skrzepliny w PA (czerwone strzałki) oraz obszary miąższu płuc bez perfuzji naczyniowej. Zwraca uwagę istotnie powiększony prawy przedsionek (LA, *left atrium*) i prawa komora (RV, *right ventricle*) serca.



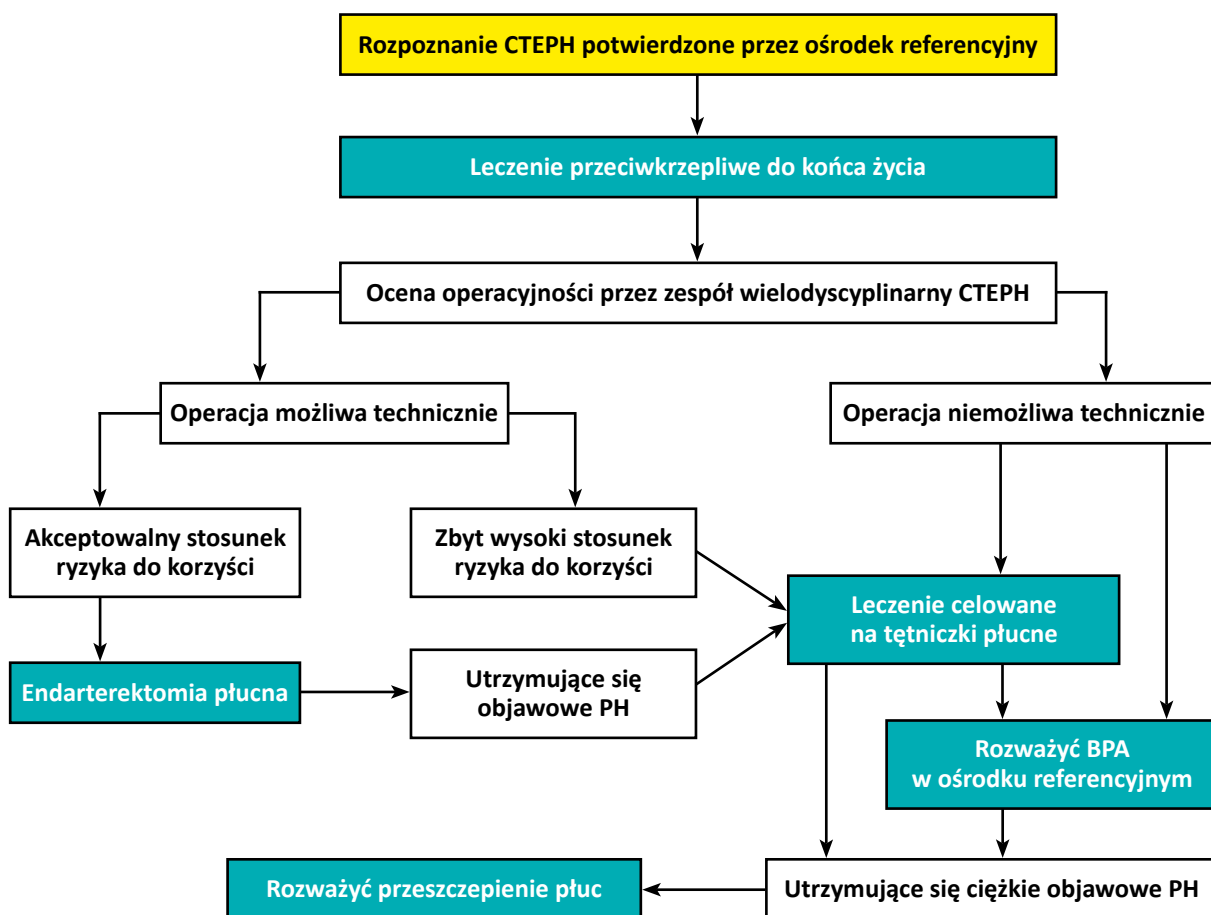
**Rycina 4.** Klasyczna angiografia płuca prawego (panel a) i płuca lewego (panel b). Widoczne zmiany o typie pierścienia (czerwona strzałka), kieszonki (żółta strzałka) oraz subtotałnej okluzji naczynia (zielona strzałka) i całkowitej okluzji (biała strzałka).

Ostatecznym potwierdzeniem choroby jest stwierdzenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP, *mean pulmonary artery pressure*)  $\geq 25$  mmHg i ciśnienia zaklinowania kapilar płucnych (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*)  $\leq 15$  mmHg w bezpośrednim pomiarze wykonanym w trakcie cewnikowania prawego serca (RHC, *right heart catheterization*).

Istnieje grupa pacjentów z typowymi objawami klinicznymi PH i potwierdzonymi w badaniach obrazowych przewlekłymi zmianami zatorowymi w PA, u których parametry hemodynamiczne w spoczynku pozostają prawidłowe. W wysiłkowym RHC stwierdza się jednak nieprawidłowy wzrost ciśnienia i PVR w odpowiedzi na wysiłek. Należy wówczas postawić rozpoznanie przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej płuc (CTEPD, *chronic thromboembolic pulmonary disease*). U tych chorych należy szczególnie uważnie wykluczyć inne przyczyny upośledzonej tolerancji wysiłku, takie jak choroby mięszu płucnego, choroby lewej części serca czy otyłość – najlepiej w sercowo-płucnym teście wysiłkowym (CPET, *cardiopulmonary exercise test*) (patrz rozdział o ostrej PE).

## Leczenie zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego

Obecnie dostępnych jest kilka metod leczenia CTEPH – kardiochirurgiczne, przezskórne i farmakologiczne. Wybór odpowiedniego sposobu leczenia, a zwłaszcza kwalifikacja do leczenia operacyjnego, jest procesem trudnym i wymaga konsultacji chorego w ramach specjalnie powołanej do tego celu interdyscyplinarnej grupy CTEPH (*CTEPH Team*). Zazwyczaj grupa CTEPH złożona jest z kardiochirurga doświadczonego w wykonywaniu zabiegów endarterektomii płucnej (PEA, *pulmonary endarterectomy*), kardiologa lub radiologa interwencyjnego doświadczonego w wykonywaniu zabiegów balonowej angioplastyki tętnic płucnych (BPA, *balloon pulmonary angioplasty*) oraz kardiologa z doświadczeniem w leczeniu farmakologicznym PH. Grupa CTEPH potwierdza rozpoznanie CTEPH oraz ocenia lokalizację zmian stwierdzanych w PA, czyli „operacyjność w aspekcie anatomicznym”, a także ryzyko związane z ewentualną kwalifikacją do PEA, czyli „operacyjność w aspekcie medycznym”<sup>5</sup>. W przypadku dyskwalifikacji chorego z leczenia operacyjnego lub braku zgody na takie leczenie chory zostaje zakwalifikowany do leczenia farmakologicznego celowanego na tętniczki płucne i/lub leczenia interwencyjnego za pomocą BPA. Algorytm terapeutyczny CTEPH przedstawiono na rycinie 5.



**Rycina 5.** Algorytm terapeutyczny CTEPH na podstawie wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i leczenia w PH (2015)<sup>1</sup>.

BPA (*balloon pulmonary angioplasty*) – balonowa angioplastyka płucna, CTEPH (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, PH (*pulmonary hypertension*) – nadciśnienie płucne

### **Endarterektomia płucna**

Zgodnie z wytycznymi ESC/ERS endarterektomia płucna pozostaje metodą leczenia z wyboru<sup>1</sup>. Jest to skomplikowana operacja polegająca na obustronnym usunięciu materiału zatorowego, który jest zrośnięty z błoną wewnętrzną tętnic płucnych. Zabieg wykonuje się w głębokiej hipotermii (19–20 stopni Celsjusza) z czasowym i nieprzekraczającym zazwyczaj 20 minut zatrzymaniem krążenia pozaustrojowego. Kluczowym aspektem w kontekście kwalifikacji chorego do tej formy leczenia jest proksymalna lokalizacja zmian zakrzepowych, czyli obecność skrzeplin w pniu płucnym, tętnicach płatowych i dużych gałęziach segmentowych. Kryterium dyskwalifikującym pacjenta od PEA jest obecność ciężkich chorób współistniejących<sup>8</sup>. Skuteczna PEA istotnie redukuje objawy choroby, poprawia parametry hemodynamiczne, czynnościowe oraz jakość życia chorych<sup>9–12</sup>. W najbardziej doświadczonych ośrodkach wykonujących PEA śmiertelność okołoooperacyjna wynosi <5%, a pięcioletnie przeżycie wynosi >90%<sup>13</sup>. We wspomnianym powyżej międzynarodowym Rejestrze CTEPH u 16–31% pacjentów utrzymywało się PH po przebytej PEA, w większości o niewielkim nasileniu<sup>4,8</sup>. U pacjentów z przetrwałym CTEPH po leczeniu chirurgicznym należy rozważyć wykonanie zabiegów BPA oraz leczenie farmakologiczne. W grupie 15 pacjentów z przetrwałym CTEPH po PEA poddanych leczeniu BPA uzyskano redukcję średniego ciśnienia w PA o 31% oraz redukcję PVR o 38% w stosunku do wartości zmierzonych po przebytej PEA. Dystans 6-minutowego marszu (6MWT, *six minute walk test*) u tych chorych wydłużył się o 93 metry po leczeniu przezskórnym. Poważne powikłania okołozabiegowe stwierdzono podczas 2 z 71 procedur BPA wykonanych w tej grupie chorych<sup>14</sup>.

## Leczenie farmakologiczne CTEPH

Niezależnie od wybranej metody leczenia każdy chory na CTEPH powinien być bezterminowo leczony przeciwkrzepliwie, także po skutecznej PEA lub BPA. Leczenie zachowawcze prawokomorowej niewydolności serca u pacjentów z CTEPH polega na stosowaniu diuretyków, tlenoterapii i leków celowanych na tętniczki płucne. Celem stosowania tych ostatnich jest maksymalne rozszerzenie naczyń niezablokowanych przez skrzepliny oraz ochrona drobnych tętniczek płucnych przed przebudową.

Riociguat, doustny stymulator rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej, jest lekiem zarejestrowanym do stosowania u chorych z nieoperacyjnym CTEPH lub CTEPH przetrwałym po przebytej PEA, posiadającym najwyższą klasę zaleceń (IA) w wytycznych ECS/ERS<sup>1</sup>. W Polsce leczenie riociguatem jest refundowane w ramach Programu Lekowego NFZ. Riociguat, działając za pośrednictwem szlaku tlenu azotu, wykazuje działanie wazodylatacyjne i antyproliferacyjne, obniżając tym samym PVR. W badaniu klinicznym o akronimie CHEST-1 w grupie 173 chorych z nieoperacyjnym lub przetrwałym CTEPH riociguat istotnie wydłużył dystans 6MWT (+39 metrów) i obniżył PVR (-246 dyn\*cm\*s)<sup>15</sup>. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym riociguatu jest hipotonia wynikająca z działania na krążenie systemowe. Z tego powodu dawka leku jest stopniowo zwiększana pod kontrolą ciśnienia tętniczego. Często zdarza się, że chory leczony riociguatem musi zredukować dawkowanie dotychczas stosowanych leków hipotensyjnych, a nawet je odstawić.

Kolejnym lekiem posiadającym wskazania rejestracyjne do leczenia CTEPH jest treprostinil – analog prostacykliny do stosowania w stałym wlewie podskórnym. W badaniu klinicznym CTREPH wśród 105 pacjentów z przetrwałym lub nieoperacyjnym CTEPH wykazano zależną od dawki leku redukcję PVR, mPAP, wydłużenie dystansu 6MWT i poprawę klasy czynnościowej<sup>16</sup>.

Wytyczne ECS/ERS dopuszczają także stosowanie leków zarejestrowanych do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) poza wskazaniami rejestracyjnymi (klasa zaleceń IIa). W praktyce najczęściej dotyczy to sildenafilu, doustnego inhibitora fosfodiesterazy typu 5<sup>1</sup>. Nie dysponujemy badaniami, które w prospektywny sposób porównują siłę działania sildenafilu i riociguatu, ale dostępne są obserwacje, które oceniają zmianę wskaźników czynnościowych i hemodynamicznych pacjentów z CTEPH po zmianie sildenafilu na riociguat. W grupie 28 pacjentów z nieoperacyjnym lub przetrwałym CTEPH uzyskano redukcję płucnego oporu naczyniowego o 14% i spadek ciśnienia w tętnicy płucnej o 6% w porównaniu do wartości zmierzonych w trakcie leczenia sildenafilem<sup>17</sup>.

W przypadku kwalifikacji do BPA pacjentów z wysokimi wartościami PH wskazane jest rozpoczęcie terapii celowanej na tętniczki płucne przed rozpoczęciem leczenia interwencyjnego. Takie postępowanie redukuje ciśnienie w tętnicy płucnej i PVR, zmniejsza nasilenie objawów prawokomorowej niewydolności serca, a tym samym ogranicza ryzyko zabiegu. Leczenie celowane przed zabiegiem PEA jest przedmiotem kontrowersji i powinno być ograniczone do wybranej grupy pacjentów z ciężką niewydolnością prawej komory oraz istotnie podwyższonym naczyniowym oporem płucnym.

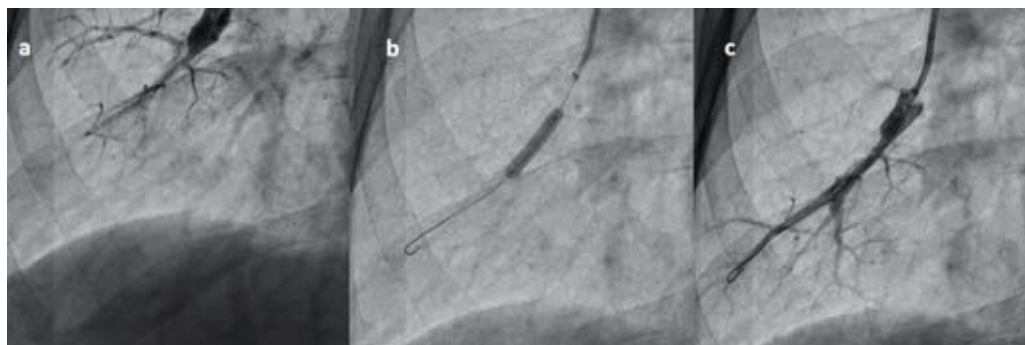
## Balonowa angioplastyka płucna – historia rozwoju na świecie i w Polsce

Pierwsze na świecie doniesienie o zastosowaniu BPA w leczeniu CTEPH pochodzi z 1988 roku z Holandii i przedstawia przypadek 30-letniego mężczyzny, u którego wykonano trzy zabiegi interwencyjne, po których nastąpił znaczny spadek mPAP<sup>18</sup>. Na kolejną publikację trzeba było czekać aż do 2001 roku, kiedy to amerykański zespół przedstawił wyniki leczenia 18 chorych z nieoperacyjnym CTEPH, wskazując na dużą skuteczność zabiegów BPA. Poreperfuzyjny obrzęk płuc wystąpił jednak aż u 11 pacjentów, z których 3 wymagało mechanicznej wentylacji, a 1 chory

zmarł<sup>19</sup>. Wysoka częstość groźnych dla życia powikłań zahamowała szersze wdrażanie tej metody w kolejnych latach. Na początku XXI wieku, gdy w Europie i USA bardzo intensywnie rozwijało się leczenie kardiochirurgiczne, japońskie ośrodki mając mniejszy dostęp do PEA, zaczęły doskonalić techniki interwencyjnego leczenia CTEPH. Efektem było wprowadzenie nowej strategii BPA i uzyskanie istotnego ograniczenia groźnych dla życia powikłań związanych z jej stosowaniem<sup>20,21</sup>. Poprawa bezpieczeństwa spowodowała ponowny wzrost zainteresowania BPA w Europie. W 2013 roku ukazała się pierwsza europejska praca, w której norweski zespół wskazywał na dużą skuteczność BPA w grupie 20 nieoperacyjnych chorych z CTEPH, wyrażającą się znaczną poprawą parametrów hemodynamicznych, czynnościowych i biochemicznych<sup>22</sup>. Polska była drugim w Europie krajem, który rozpoczął program systematycznego leczenia CTEPH za pomocą BPA. 16 lipca 2013 roku zespół Kliniki Krążenia Płucnego, Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii CMKP w Otwocku przeprowadził pierwszy w Polsce udany i niepowikłany zabieg BPA u 43-letniej pacjentki z CTEPH, u której po dwóch sesjach uzyskano spadek mPAP z 56 do 33 mmHg<sup>23</sup>. W kolejnych latach program BPA rozpoczęły kolejne polskie ośrodki<sup>24-26</sup>. Na podstawie danych uzyskanych z Ogólnopolskiej Bazy Nadciśnienia Płucnego (BNP-PL)<sup>27</sup> oszacowano, że w Polsce od lipca 2013 do czerwca 2019 roku w 8 ośrodkach specjalizujących się w tej metodzie wykonano 1056 zabiegów BPA u 236 chorych z CTEPH.

## Balonowa angioplastyka płucna – technika zabiegu

Istotą zabiegu BPA jest przywrócenie prawidłowego przepływu w odgałęzieniach tętnicy płucnej poprzez rozerwanie zwłókniałych skrzeplin zwężających ich światło za pomocą cewnika balonowego rozprężanego pod wysokim ciśnieniem (rycina 6, a–c)<sup>28</sup>.



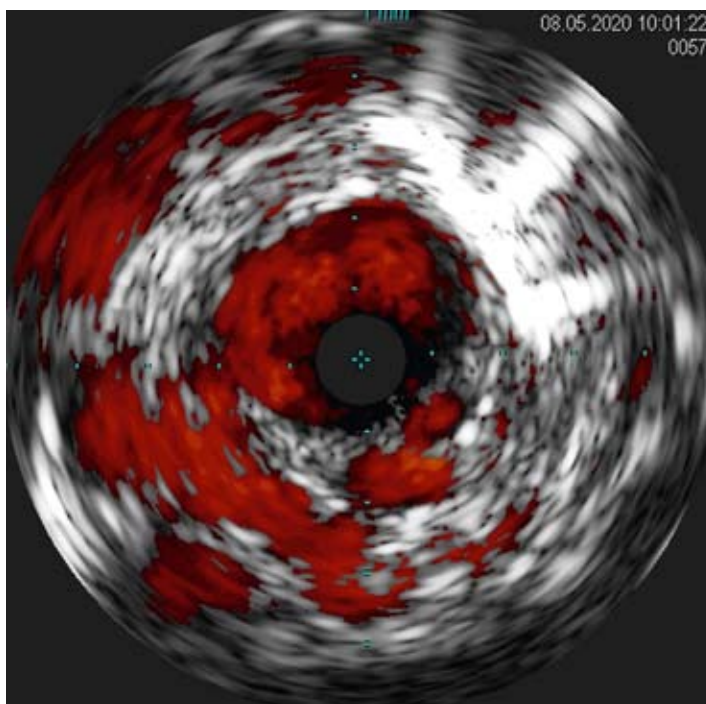
**Rycina 6.** Zabieg BPA. Selektywna angiografia uwidoczniała zmianę o typie subtotałnej niedrożności (a). Wypełniony cewnik balonowy (b). Kontrolna angiografia wykazuje poprawę przepływu przez dystalny odcinek naczynia (c).

Pomimo różnic w technice BPA między poszczególnymi ośrodkami schemat samego zabiegu jest podobny, a jego głównym celem jest redukcja PVR. Prowadzi to do poprawy innych wskaźników hemodynamicznych krążenia płucnego, takich jak wysokość ciśnienia w PA, indeks sercowy i ciśnienie w prawym przedsionku. To z kolei przekłada się na poprawę wydolności wysiłkowej ocenianej w 6MWT lub CPET, poprawę wskaźników biochemicznych niewydolności serca i w konsekwencji wydłużenie przeżycia<sup>29</sup>.

Pod względem technicznym zabiegi BPA przypominają inne procedury wewnątrznaczyniowe, takie jak angioplastyka tętnic wieńcowych. Przed zabiegiem w większości ośrodków odstawiane są leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K. Pacjenci leczeni bezpośrednimi doustnymi antykoagulantami mają odstawianie leczenie zgodnie z ogólnymi zasadami. W czasie zabiegu stosuje się heparynę niefrakcjonowaną. Zabiegi BPA przeprowadzane są w pracowni hemodynamicznej przez zespół posiadający odpowiednie doświadczenie w leczeniu interwencyjnym

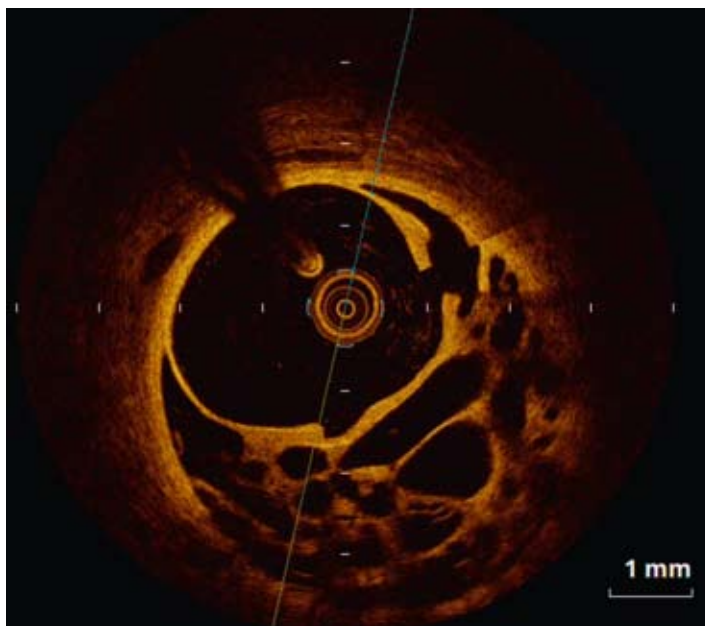
chorób krążenia płucnego. Procedura jest wykonywana w znieczuleniu miejscowym, najczęściej z dostępu przez żyłę udową lub rzadziej – żyłę szyjną wewnętrzną. Zazwyczaj zabieg BPA poprzedza cewnikowanie prawego serca (RHC, *right heart catheterization*), wykonywane w celu oceny parametrów hemodynamicznych takich jak mPAP i PCWP, które mogą wpływać na przebieg zabiegu oraz występowanie powikłań. W dalszej kolejności następuje etap poszukiwania zmian zatorowych w PA za pomocą selektywnej angiografii. W tym celu wykorzystuje się cewniki prowadzące o odpowiedniej krzywiznie, które wprowadzane są do tętnicy płucnej przez długą (70–90 cm) koszulkę naczyniową. Po zlokalizowaniu zmiany przeprowadza się przez nią prowadnik, po którym dostarczany jest odpowiedni cewnik balonowy. Dobór średnicy cewnika balonowego jest uwarunkowany morfologią zmiany zatorowej i wysokością ciśnienia PA. Im wyższe jest ciśnienie w PA, tym większe jest ryzyko powikłań<sup>30</sup>. Według najczęściej obecnie stosowanej strategii leczenia BPA każda zmiana powinna być leczona dwa razy. Pierwsze udrożnienie lub poszerzenie powinno być wykonane cewnikiem balonowym o mniejszej średnicy w stosunku do wielkości naczynia. Drugi etap leczenia, który wykonuje się po uzyskaniu redukcji ciśnienia w PA do poziomu poniżej 35 mmHg, polega na doborze średnicy cewnika odpowiadającej 100% średnicy naczynia. Pełny efekt hemodynamiczny uzyskuje się po wykonaniu od kilku do kilkunastu poszerzeń w każdym płucu. Napełnienie cewnika balonowego pod wysokim ciśnieniem powoduje rozerwanie zorganizowanej skrzepliny i poprawę przepływu, a uzyskany efekt ocenia się w kontrolnej arteriografii płucnej. Oprócz zmiany angiograficznego wyglądu leczonego zwężenia ważnym zjawiskiem wskazującym na doraźną skuteczność leczenia jest poprawa odpływu żylnego z leczonego obszaru naczyniowego. W przeciwieństwie do angioplastyki wieńcowej w zabiegach BPA rutynowo nie wykorzystuje się stentów i nie stosuje się leczenia przeciwpłytkowego.

W trakcie wykonywania zabiegów BPA mogą być używane dodatkowe metody obrazowania jak ultrasonografia wewnątrznacyniowa (IVUS, *intravascular ultrasonography*) lub optyczna tomografia koherentna (OCT, *optical coherence tomography*). Szczególnie ta pierwsza metoda ułatwia precyzyjne oszacowanie średnicy naczynia i dobór odpowiedniego wymiaru cewnika balonowego (rycina 7). OCT jest metodą mniej dostępną, związaną z koniecznością użycia większej objętości środka cieniującego, ale umożliwiającą dokładniejszą ocenę morfologii zmiany (rycina 8)<sup>31</sup>.



**Rycina 7.** Ultrasonografia wewnątrznacyniowa tętnicy płucnej. Widoczne zrekanalizowane (kolor czerwony) przewłękłe zmiany zakrzepowo-zatorowe.

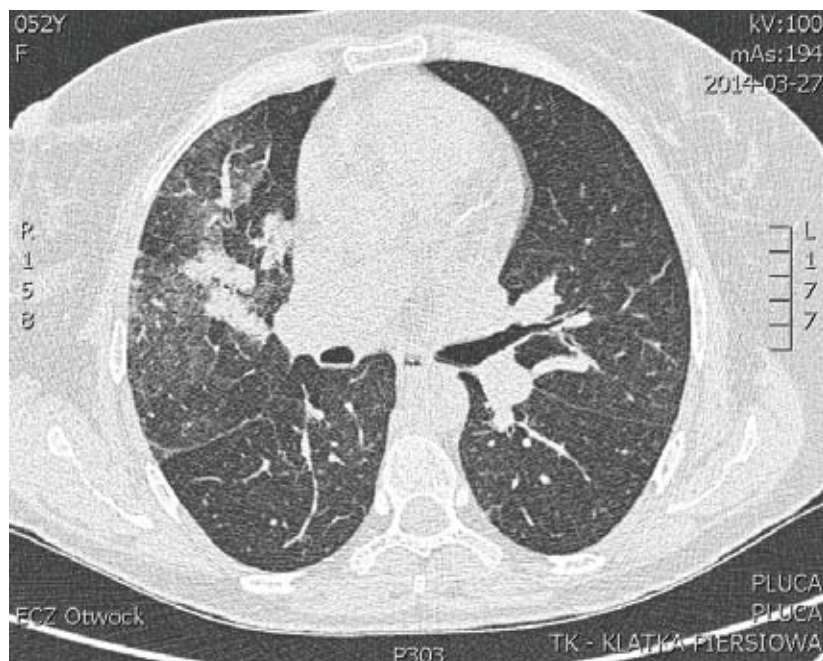




**Rycina 8.** Optyczna koherentna tomografia wielokanałowej zmiany pozatorowej w subsegmentowym odgałęzieniu tętnicy płucnej o średnicy około 6 mm.

W części ośrodków dokonuje się oceny czynnościowej zmian zatorowych w tętnicach płucnych za pomocą analizy gradientu ciśnień przez zmianę<sup>32</sup>. Technika ta przypomina ocenę cząstkowej rezerwy przepływu, służącą do określania istotności zmian w naczyniach wieńcowych, chociaż w czasie BPA nie używa się adenozyliny. Jak dotąd nie określono wartości punktu odcięcia dla gradientu ciśnienia, który odpowiada istotnemu hemodynamicznie zwężeniu PA. Metoda ta może być jednak pomocna u wyselekcjonowanych pacjentów – na przykład w przypadku występowania krótkich zmian zlokalizowanych w dużych naczyniach, których ocena angiograficzna jest trudna.

Leczenie CTEPH za pomocą BPA musi być podzielone na kilka etapów, ponieważ udrożnienie zbyt dużego obszaru naczyniowego w trakcie jednego zabiegu, szczególnie przy wysokim ciśnieniu w tętnicy płucnej, może spowodować poreperfuzyjny obrzęk płuc. Jest to niebezpieczne powikłanie, prowadzące do nasilenia niewydolności oddechowej i mogące stanowić zagrożenie życia (rycina 9). Ostatnio jednak podnosi się większe znaczenie powikłań mechanicznych zabiegu i zamiast określenia obrzęku poreperfuzyjnego, mówi się o „poreperfuzyjnym uszkodzeniu płuca”, które łączy w sobie różne mechanizmy komplikacji obserwowanych w okresie okołozabiegowym. Inne powikłania BPA to krwioplucie związane z uszkodzeniem naczynia przez prowadnik lub cewnik balonowy, rozwarstwienie ściany naczynia, zaburzenia rytmu serca związane z przechodzeniem cewnikami przez prawe serce oraz komplikacje zależne od dostępu naczyniowego.



**Rycina 9.** Tomografia komputerowa klatki piersiowej przedstawia zagęszczenia śródmiąższowe w prawym płucu będące konsekwencją poreperfuzyjnego uszkodzenia płuca.

## BPA – wyniki leczenia

Wyniki leczenia BPA u chorych na nieoperacyjne CTEPH są bardzo dobre. Spektakularne rezultaty osiągają zwłaszcza ośrodki japońskie, które mają największe na świecie doświadczenie w tej metodzie. W grupie 196 chorych ocenianych w wieloośrodkowym japońskim rejestrze stwierdzono całkowitą normalizację parametrów hemodynamicznych krążenia płucnego po serii średnio 4 zabiegów BPA<sup>33</sup>. Autorzy tego opracowania stwierdzili istotny spadek mPAP z  $43,2 \pm 11,0$  do  $22,5 \pm 5,4$  mmHg po średnio 14 miesiącach od ostatniego zabiegu BPA. Inne parametry hemodynamiczne także uległy znaczącej poprawie – indeksowany rzut serca wzrósł z  $2,6 \pm 0,8$  L/min/m<sup>2</sup> do  $2,8 \pm 0,6$  L/min/m<sup>2</sup>, PVR obniżył się z  $853,7 \pm 450,7$  do  $288,1 \pm 194,5$  dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>, a saturacja mieszanej krwi żyłnej wzrosła z  $66,3 \pm 9,1$  do  $68,8 \pm 6,4\%$  w tej grupie chorych. Autorzy podkreślali, że zastosowane leczenie interwencyjne przyniosło także korzyść w zakresie wydolności wysiłkowej – po zakończonym leczeniu większość chorych przeszła z III do II klasy czynnościowej wg WHO, a test 6-minutowego marszu wydłużył się o ponad 100 metrów ( $318,1 \pm 122,1$  vs.  $429,7 \pm 108,5$ )<sup>33</sup>. Zastosowane leczenie interwencyjne pozwoliło na zredukowanie domowej tlenoterapii o 52%, a znaczna część chorych mogła odstawić swoistą farmakoterapię stosowaną w leczeniu CTEPH. Należy jednak zauważyć, że pacjenci kwalifikowani do BPA w Japonii mają wyjściowo niższe wartości ciśnienia w PA w porównaniu do chorych leczonych w Europie.

Ponadto BPA wywiera istotny wpływ na jakość życia. W grupie 25 osób z nieoperacyjnym CTEPH stwierdzano obniżoną jakość życia, w porównaniu do zdrowej populacji, a także istotną jej poprawę po zabiegach BPA w prawie wszystkich domenach, które ocenia wystandaryzowany formularz SF-36<sup>34</sup>.

Japońscy badacze zwrócili także uwagę na zjawisko „odwrotnego remodelingu” prawej komory serca, które zachodzi w sercu osób chorych na CTEPH poddanych leczeniu BPA. Polega ono na poprawie funkcji prawej komory poprzez: zwiększenie jej kurczliwości, zwiększenie objętości końcowo-rozkurczowej i objętości wyrzutowej, a także zmniejszenie masy prawej komory, co było oceniane w rezonansie magnetycznym serca i echokardiografii<sup>35,36</sup>.

Wykazano, że BPA korzystnie wpływa na wydolność sercowo-płucną, poprawiając parametry oceniane w CPET, takie jak szczytowe pochłanianie tlenu i końcowo wydechowe ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla<sup>37</sup>. BPA może także korzystnie wpływać na funkcję nerek, szczególnie u osób z wyjściowo obniżonym stężeniem kreatyniny<sup>38</sup>.

Ponadto BPA ma korzystny wpływ na rokowanie odległe. We wspomnianym wyżej wieloośrodkowym japońskim rejestrze całkowite przeżycie wynosiło 96,8% (95% CI, 93,7–98,4%) po jednym roku oraz 94,5% (95% CI, 89,3–97,3%) po trzech latach u wszystkich 308 chorych zrekrutowanych do badania<sup>33</sup>.

## Balonowa angioplastyka płucna – perspektywy

Wprowadzenie zabiegów BPA do leczenia CTEPH jest jednym z największych osiągnięć ostatniej dekady w zakresie leczenia PH. Balonowa angioplastyka płucna jest metodą, która podobnie jak endarterektomia płucna jest leczeniem przyczynowym CTEPH, polegającym na mechanicznym odblokowaniu przepływu krwi przez tętnice płucne. W ośrodkach i krajach, gdzie rozwija się program BPA, widać wyraźną zmianę proporcji pacjentów leczonych chirurgicznie i interwencyjnie na korzyść BPA<sup>39</sup>. Jednocześnie ogólna liczba zabiegów PEA nie spada, bo wprowadzenie BPA zwiększyło zainteresowanie CTEPH i zwiększyło liczbę diagnozowanych pacjentów<sup>40</sup>. Przed wprowadzeniem BPA kwalifikacja do leczenia opierała się na „zero-jedynkowych” założeniach. Pacjentowi można było zaoferować niebezpieczne, ale potencjalnie leczące postępowanie chirurgiczne albo standardową farmakoterapię, która nie była leczeniem skutecznym. Skłaniało to do wykonywania zabiegów kardiochirurgicznych u pacjentów, którzy nie byli do nich idealnymi kandydatami. Obecnie kwalifikacja do leczenia zabiegowego może być bardziej dopasowana do anatomii zmian naczyniowych i stanu ogólnego pacjenta. Pacjenci z dystalną lokalizacją skrzeplin mogą być poddani skutecznej i stosunkowo bezpiecznej BPA. Chorzy z dużymi objętościowo skrzeplinami zlokalizowanymi w proksymalnych PA odniosą większą korzyść z leczenia chirurgicznego, o ile nie mają ciężkich chorób współistniejących. Pomiędzy tymi skrajnymi przykładami znajduje się grupa pacjentów, którzy mogą skorzystać z obu metod terapii. Należy przez to rozumieć nie tylko pierwotny wybór rodzaju terapii, ale i możliwość poprawienia niepełnego efektu metody pierwszego wyboru. Postępowanie w konkretnych przypadkach będzie zależało od doświadczenia lokalnych zespołów w zakresie leczenia kardiochirurgicznego i interwencyjnego. Ważne będą również preferencje pacjentów, a wiadomo z doświadczeń w innych obszarach naczyniowych, że chorzy chętniej wybierają leczenie mniej inwazyjne. Powyższe fakty wskazują, że BPA na trwałe wpisała się w system leczenia CTEPH. Należy również oczekiwać, że jej znaczenie będzie coraz większe w kolejnych latach.

## PIŚMIENNICTWO

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46:903–975.
- Simonneau G, Hoepfer MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2017;49.
- Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124:1973–1981.

5. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019;54.
6. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 2007;48:680–684.
7. Ciurzynski M, Kurzyna M, Kopec G, et al. [A statement the Polish Cardiac Society Working Group on Pulmonary Circulation on screening for CTEPH patients after acute pulmonary embolism]. *Kardiol Pol.* 2017;75:620–627.
8. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:702–710.
9. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D92–99.
10. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1457–1462; discussion 62–64.
11. Cenedese E, Speich R, Dorschner L, et al. Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. *Eur Respir J.* 2006;28:808–815.
12. Halank M, Einsle F, Lehman S, et al. Exercise capacity affects quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Lung.* 2013;191:337–343.
13. Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:383–387.
14. Araszkievicz A, Darocha S, Pietrasik A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol.* 2019;278:232–237.
15. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:319–329.
16. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7:239–248.
17. Darocha S, Banaszkievicz M, Pietrasik A, et al. Sequential treatment with sildenafil and riociguat in patients with persistent or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension improves functional class and pulmonary hemodynamics. *Int J Cardiol.* 2018;269:283–288.
18. Voorburg JA, Cats VM, Buis B, Brusckhe AV. Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest.* 1988;94:1249–1253.
19. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;103:10–13.
20. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 2012;76:485–488.
21. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:725–736.
22. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart.* 2013;99:1415–1420.
23. Darocha S, Kurzyna M, Pietura R, Torbicki A. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Kardiol Pol.* 2013;71:1331.
24. Kopec G, Stepniewski J, Waligora M, et al. Staged treatment of central and peripheral lesions in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126:97–99.
25. Araszkievicz A, Jankiewicz S, Mularek-Kubzdela T, Lesiak M. Stepwise optimisation of balloon pulmonary angioplasty in a patient with severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *EuroIntervention.* 2018;13:1728–1729.
26. Roik M, Wretowski D, Rowinski O, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension—a multi-modality approach to the treated lesion. *Int J Cardiol.* 2014;177:e139–141.
27. Kopec G, Kurzyna M, Mroczek E, et al. Database of Pulmonary Hypertension in the Polish Population (BNPPL): design of the registry. *Kardiol Pol.* 2019;77:972–974.
28. Ogawa A, Matsubara H. Balloon Pulmonary Angioplasty: A Treatment Option for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2015;2:4.
29. Lang IM, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: is Europe behind? *Eur Respir J.* 2019;54(4).
30. Kawakami T, Ogawa A, Miyaji K, et al. Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(10).

31. Araszkiwicz A, Jankiewicz S, Lanocha M, et al. Optical coherence tomography improves the results of balloon pulmonary angioplasty in inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension. *Postępy Kardiol Interwencyjnej*. 2017;13:180–181.
32. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:1297–1306.
33. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(11).
34. Darocha S, Pietura R, Pietrasik A, et al. Improvement in Quality of Life and Hemodynamics in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Treated With Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ J*. 2017;81:552–557.
35. Fukui S, Ogo T, Morita Y, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J*. 2014;43:1394–1402.
36. Tsugu T, Murata M, Kawakami T, et al. Changes in Right Ventricular Dysfunction After Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol*. 2016;118:1081–1087.
37. Jin Q, Luo Q, Yang T, et al. Improved hemodynamics and cardiopulmonary function in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension after balloon pulmonary angioplasty. *Respir Res*. 2019;20:250.
38. Darocha S, Banaszkiwicz M, Pietrasik A, et al. Changes in Estimated Glomerular Filtration after Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Cardiorenal Med*. 2020;10:22–31.
39. Siennicka A, Darocha S, Banaszkiwicz M, et al. Treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a multidisciplinary team. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466619891529.
40. Amsallem M, Guihaire J, Arthur Ataam J, et al. Impact of the initiation of balloon pulmonary angioplasty program on referral of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension to surgery. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37:1102–1110.

# Znaczenie schorzeń układu oddechowego u chorego kwalifikowanego do przeszczepienia serca – o czym warto pamiętać?

Sławomir Żegleń, Marcin Maruszewski, Wojciech Karolak,  
Jacek Wojarski

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Kwalifikując chorego do przeszczepienia serca (HTX, *heart transplantation*), należy skrupulatnie ocenić stan układu oddechowego, szczególnie w przypadku współistniejących schorzeń płuc
- Należy przewidywać ewentualne powikłania płucne, które mogą wystąpić po wdrożeniu leczenia immunosupresyjnego po HTX
- Oprócz oceny wydolności układu oddechowego konieczne jest zdiagnozowanie potencjalnych infekcji, zwłaszcza gruźlicy
- Ponadto kluczowa jest również ocena ciężkości i stopnia wyrównania leczenia poszczególnych schorzeń układu oddechowego, takich jak: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc czy obturacyjny bezdech senny
- Zaleca się bezwzględnie wykonanie odpowiednich badań mikrobiologicznych, obrazowych i czynnościowych celem optymalizacji diagnostyki schorzeń układu oddechowego

## Wprowadzenie

Kwalifikując do przeszczepienia serca (HTX, *heart transplantation*) chorego, u którego występują schorzenia współistniejące ze strony układu oddechowego, należy jednocześnie starać się ocenić stan obecny układu oddechowego pacjenta nie tylko pod kątem kwalifikacji do samego zabiegu operacyjnego, ale również w kontekście ewentualnych powikłań po przeszczepie związanych z immunosupresją. Pacjent bez współistniejących chorób układu oddechowego kwalifikowany do HTX również wymaga szczegółowej oceny czynności płuc. W przypadku tych chorych jest to szczególnie trudne ze względu na płucne objawy niewydolności serca (HF, *heart failure*) – choroby podstawowej potencjalnego biorcy narządu.

## Znaczenie badań radiologicznych i testów czynnościowych układu oddechowego

Przede wszystkim konieczne jest wykonanie pełnego panelu badań radiologicznych i czynnościowych, a odstępianie od ich wykonania może mieć bardzo poważne negatywne konsekwencje. Wśród badań obrazowych za niezbędne uważane jest badanie tomokomputerowe klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*). Badanie to wnosi nie tylko wiele informacji dotyczących morfologii samych płuc, ale także obecności ewentualnych bezobjawowych stanów chorobowych, takich jak: zmiany rozedmowe, restrykcyjne (zwłóknieniowe), rozstrzenia oskrzeli, zmiany budzące niepokój onkologiczny, zmiany o charakterze swoistym czy zapalnym. Szczególnie trudne w ocenie są te ostatnie, ponieważ mogą się nakładać na zmiany związane z HF, które mają podobny charakter, gdyż zmiany o charakterze mlecznej szyby czy litych konsolidacji mogą występować w obu sytuacjach klinicznych. Kluczowy wtedy staje się wywiad i wyniki innych badań dodatkowych, poza radiologicznymi, np. wyniki posiewów materiału pochodzącego z płuc, stężenie prokalcytoniny itd.

Wymienione wyżej badania obrazowe mają szczególne znaczenie w wykluczeniu zmian o charakterze nowotworowym, a biorąc pod uwagę epidemiologię raka płuca, ich przeprowadzenie jest niezbędne przed przeszczepieniem. Czujność onkologiczna w transplantologii jest dogmatem.

W ostatnim czasie, od momentu pojawienia się pandemii COVID-19, badanie tomokomputerowe staje się tym bardziej niezbędne w celu wykluczenia zmian „pokowidowych” lub oceny ich zaawansowania. Wielu chorych nosi zmiany „pokowidowe”, nie zdając sobie sprawy z przebycia choroby, która może pozostawić trwałe ślady w tkance płucnej.

Kolejnym ważnym badaniem u chorych kwalifikowanych do HTX jest badanie czynnościowe płuc, zwłaszcza spirometria. Podczas tego badania mierzy się objętość oddechową (TV, *tidal volume*), pojemność życiową (VC, *vital capacity*) i wiele innych parametrów. Należy podkreślić, że nie jest możliwe określenie wszystkich ważnych parametrów czynnościowych układu oddechowego za pomocą spirometrii, dlatego często konieczne jest również wykonanie bodpletyzmografii<sup>1</sup>. Oznaczanie współczynnika transferu płucnego dla tlenu węgla (TL<sub>CO</sub>, *lung transfer for carbon monoxide*) ze względu na swoją niewielką swoistość ma mniejsze znaczenie w ocenie funkcji samych płuc, ale odgrywa istotną rolę w ocenie stopnia zaburzeń wymiany pęcherzykowej gazów, która u chorych na HF jest wynikiem zaburzeń wynikających z zastoju. Pomiar TL<sub>CO</sub> odgrywa istotną rolę w diagnostyce, monitorowaniu przebiegu i odpowiedzi na leczenie chorób śródmiąższowych płuc oraz rozedmy u chorych kwalifikowanych do HTX skompensowanych krążeniowo i bez cech obrzęku płuc. Kolejnym badaniem jest spiroergometria (CPET, *cardiopulmonary exercise testing*), którą wykonuje się w celu oceny wydolności wysiłkowej i ustalenia przyczyny jej obniżenia, a która często jest istotną składową procesu kwalifikacji do HTX.

Ważnym testem czynnościowym w ocenie zarówno układu krążenia, jak i oddechowego jest test 6-minutowego chodu (6MWT, *6-minute walk test*). Polega na pomiarze dystansu marszu, którego szybkość zależy od chorego. Badanie to nie dostarcza szczegółowych informacji o wydolności poszczególnych układów, ale pozwala ocenić do pewnego stopnia wydolność wysiłkową pacjenta. Podstawowym wskazaniem do wykonania 6MWT jest ocena odpowiedzi na leczenie u pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego w stadium umiarkowanym lub ciężkim. Test ten wykonuje się również jako predyktor postępu choroby i zgonu. Ponadto służy ocenie skuteczności terapii np. przeszczepienia płuc, rehabilitacji, leczenia HF, wydolności czynnościowej w chorobach płuc. Krótki dystans pokonany podczas 6MWT cechuje się małą swoistością.

## Zaburzenia wentylacji typu restrykcyjnego w badaniach czynnościowych układu oddechowego

Zmiany o charakterze restrykcji w badaniach czynnościowych płuc zawsze wymagają wyjaśnienia. Objawy radiologicznie często znajdowane w badaniach wykonywanych przed przeszczepieniem mają charakter ograniczony i wiążą się z przebytymi procesami zapalnymi, do których predysponuje HF. Zwłóknienia rozsiane z towarzyszącym objawem mleczej szyby w przylegających obszarach mogą sugerować czynny proces włóknienia płuc w przebiegu niezależnie występującej choroby śródmiąższowej. Taki stan zawsze wymaga pogłębienia diagnostyki w celu wykluczenia choroby podstawowej prowadzącej nieuchronnie do przewlekłej niewydolności oddechowej, np. idiopatycznego włóknienia płuc czy innych niespecyficznych postaci włóknień, stanowiących przeciwwskazanie do przeszczepienia, a które mogą jednocześnie stanowić przesłankę do kwalifikowania chorego do jednoczesnego przeszczepiania serca i płuc. Zawsze jednak taki proces wymaga diagnostyki, gdyż często towarzyszy uogólnionym chorobom, które mogą wykluczać jakąkolwiek transplantację. W ocenie zaawansowania chorób zwłóknieniowych stosowane są te same rutynowe narzędzia, takie jak: 6MWT, spirometria,  $TL_{CO}$ , zawsze mając na uwadze rokowanie w danej chorobie. Decyzja co do przeszczepienia u tych chorych powinna zapadać w gronie wielospecjalistycznym w ośrodkach o dużym doświadczeniu transplantacyjnym.

## Diagnostyka infekcji bakteryjnych i grzybiczych

W okresie przed HTX szczególnie ważna jest ocena flory bakteryjnej i grzybiczej chorego, niezależnie od występowania objawów infekcji układu oddechowego. Badanie płwociny i wyhodowana flora często determinują strategię antybiotykoterapii czy też profilaktycznego leczenia przeciwgrzybiczego w okresie okołoperacyjnym. Pomocne są również badania płwociny wykonywane metodą PCR, szczególnie w przypadku diagnostyki kolonizacji grzybami pleśniowymi. Nie należy zapominać o wykonywaniu badań mikrobiologicznych w kierunku rzadziej występujących patogenów, którymi kolonizacja bądź infekcja przed HTX i w okresie okołoprzeszczepowym może być niezwykle niebezpieczna. Należą do nich: *Mycoplasma pneumoniae*, *Pneumocystis carinii* (grzyb), *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*. W diagnostyce stosowane są testy bezpośrednie z materiału (płwocina, aspirat), takie jak immunofluorescencja czy PCR. Spektrum antybiotykoterapii powinno uwzględniać również powyższe patogeny. Szczególne znaczenie odgrywają szczepy bakterii wielolekoopornych, których nosicielami często są chorzy na HF, często hospitalizowani z powodu zaostrzeń choroby podstawowej. Historyczne dodatnie posiewy w kierunku obecnie najczęściej występujących patogenów, takich jak *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* powinny być zawsze weryfikowane aktualnym badaniem i leczone zgodnie z antybiogramem.

Wytyczne dotyczące kwalifikacji chorych do HTX w kontekście układu oddechowego są skąpe i mają głównie charakter opinii eksperckich pochodzących z poszczególnych ośrodków przeszczepiających.

Zalecenia dotyczące profilaktyki/leczenia przeciwbakteryjnego u chorego przed transplantacją są mniej niż skromne. Zgodnie z wytycznymi ISHLT (*International Society of Heart and Lung Transplantation*) przed operacją należy zastosować profilaktykę antybiotykową. W wyborze antybiotyku należy uwzględnić ich aktywność wobec zwykłej flory skóry, w szczególności *Staphylococcus*. Jeśli obecne jest przewlekłe zakażone urządzenie wspomagania mechanicznego, takie jak VAD (*ventricular assist device*) lub rozrusznik, w okresie okołoperacyjnym należy wybrać antybiotyki na podstawie wrażliwości mikrobiologicznej. W przypadku, gdy dawca był leczony



z powodu aktywnej infekcji bakteryjnej, należy również rozważyć zastosowanie odpowiednich antybiotyków<sup>2</sup>.

W wytycznych ISHLT z 2016 roku znajdujemy pewne informacje dotyczące kwalifikacji chorych na amyloidozę. Autorzy uważają za konieczne wykonanie następujących badań przed planowanym przeszczepieniem w celu wykluczenia pozasercowych powikłań choroby: badanie czynności płuc (spirometria), gazometria tętnicza,  $TL_{CO}$ , RTG klatki piersiowej i CT płuc w celu oceny ew. choroby śródmiąższowej. W celu zróżnicowania objawów amyloidozy spowodowanej HF konieczna może być torakocenteza<sup>3</sup>.

Odrębny, dobrze opisany i usystematyzowany pod względem wytycznych jest problem określenia narażenia na gruźlicę chorych kwalifikowanych do przeszczepienia narządów uszypułowanych. Wszyscy kandydaci do HTX powinni zostać przebadani pod kątem utajonej gruźlicy za pomocą skórniego testu tuberkulinowego (TST, *tuberculosis skin test*) i/lub testu uwalniania interferonu- $\gamma$  (IGRA, *interferon gamma release assay*), jeśli jest dostępny. W przypadku, gdy u chorego potwierdzono narażenie na gruźlicę w ostatnim czasie lub uwidoczono cechy przebytego procesu swoistego w RTG klatki piersiowej, należy pobrać trzy kolejne próbki porannej płwociny lub płukania pęcherzykowo-oskrzelowego, aby wykluczyć czynną postać choroby. Chorzy, u których stwierdzono dodatnie testy, powinni zostać poddani leczeniu. Wśród najczęściej stosowanych leków wymieniany jest izoniazyd. Wytyczne wskazują również, że u chorych pochodzących z endemicznego obszaru gruźlicy z dodatnim odczynem IGRA lub TST z co najmniej jednym innym czynnikiem ryzyka (serokonwersja, udokumentowana, przebyta gruźlica płuc, gruźlica nieleczone lub niewystarczająco leczona w wywiadzie, bliski kontakt z osobą chorą na gruźlicę) przed rozpoczęciem profilaktyki izoniazylem należy pamiętać o pirydoksynie, aby uniknąć neurotoksyczności obwodowej. Leczenie powinno trwać od sześciu do dziewięciu miesięcy i nie powinno wpływać na czas przeprowadzenia przeszczepu. Pacjenci powinni rozpocząć leczenie jak najszybciej przed przeszczepieniem i kontynuować po operacji, aby ukończyć pełny cykl terapii. Zakażenie gruźlicą po przeszczepieniu płuc jest częściej spowodowane jej reaktywacją u biorcy, rzadko może być nabyte lub przekazane od dawcy. Badania przesiewowe w kierunku gruźlicy przed przeszczepieniem są ważne ze względu na wysoką śmiertelność towarzyszącą temu powikłaniu. Ponieważ tylko u 1% pacjentów z dodatnim wynikiem testu TST przed przeszczepem ostatecznie rozwinię się gruźlica po przeszczepie, taki wynik nie powinien opóźniać operacji, a terapia powinna obejmować standardowo sześciu do dziewięciu miesięcy. W przypadku potencjalnych biorców narządów uszypułowanych nie ma zgodności pośród ośrodków przeszczepiających, również odnośnie do właściwego momentu na rozpoczęcie leczenia. Chemioprolaktyka zastosowana przed transplantacją pozwala uniknąć późniejszych interakcji lekowych. Można ją przerwać na czas transplantacji i kontynuować, gdy stan chorego będzie stabilny. Jeśli przerwa jest dłuższa niż dwa miesiące, biorca narządu powinien zostać powtórnie zbadany w kierunku aktywnej gruźlicy. Zalecane przez WHO (*World Health Organization*) schematy chemioprolaktyki obejmują izoniazyd (przez sześć lub dziewięć miesięcy), ryfampicynę (przez trzy do czterech miesięcy), ryfampicynę z izoniazylem (przez trzy do czterech miesięcy) lub ryfapentynę z izoniazylem (przez trzy miesiące). Leki podaje się w takich dawkach jak w leczeniu czynnej gruźlicy<sup>1,4</sup>.

### **Kwalifikacja chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc lub astmę**

Dokładny wywiad i badanie fizykalne są kluczowymi elementami oceny płucnej wszystkich pacjentów przed operacją. Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) są narażeni na zwiększone ryzyko i wymagają bardziej intensywnej optymalizacji i monitorowania okołoperacyjnego. Działanie środków znieczulających, leków zwiotczających, opioidów czy innych

środków mających depresyjny efekt na układ oddechowy, w połączeniu z bólem, dysfunkcją przepony, prowadzą do zmniejszenia objętości płuc i utrudnienia usuwania wydzieliny. Ostatecznie prowadzi to do niedodmy, przecieku krwi nieutlenowanej, hipoksemii i zwiększonego ryzyka infekcji dróg oddechowych. W okresie pooperacyjnym dołączają do tego mikroaspiracje, nadmierna podaż krystaloidów, powikłania związane z podawaniem preparatów krwiopochodnych, ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna i wstępnie stan względnej immunosupresji, a wtórnie immunosupresji związanej z lekami przeciw-odrzucaniu<sup>4</sup>.

Ocena przedoperacyjna chorych na POChP obejmuje nie tylko stopień zawansowania choroby, który sam w sobie nie dyskwalifikuje chorego od transplantacji, ale również obejmuje dokładny wywiad oraz badanie fizykalne w celu wykluczenia aktywnego zaostrzenia POChP lub infekcji dróg oddechowych. W ocenie uwzględnia się nasilenie duszności, zmianę charakteru płwociny, wysycenie tlenem niższe niż wyjściowe. Ponadto wykonywane są testy czynnościowe układu oddechowego. U większości chorych na POChP przedoperacyjna analiza gazometrii krwi tętnicznej nie zmieni istotnie postępowania okołoperacyjnego, gdyż patologie wykryte w tym badaniu mogą mieć przyczyny kardiologiczne. Ustalenie bezpiecznego planu okołoperacyjnego jest kluczowe, ważne jest również odpowiednie monitorowanie pooperacyjne oraz stosowanie ukierunkowanej tlenoterapii.

Ciężka obturacja wraz z zaawansowaną rozedmą są przeciwwskazaniem do HTX. W tych sytuacjach należy rozważyć jednoczesny przeszczep obu narządów. W przypadkach lżejszych kluczowa jest indywidualna ocena chorego w oparciu o stopień obturacji, jakość życia i historię dynamiki choroby w ostatnich latach. Należy pamiętać, że rokowanie w przebiegu POChP jest trudne, szczególnie pomocnym w ocenie ciężkości choroby jest wskaźnik BODE, który obejmuje następujące parametry: BMI, natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV<sub>1</sub>, *forced expiratory volume in one second*) nasilenie duszności w skali MRC oraz wynik 6MWT. Zarówno chorzy ze stabilną POChP, jak i chorzy z zaostrzeniami powinni być optymalnie leczeni zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi. W przypadku pacjentów z niedawnym lub długotrwałym leczeniem glikokortykosteroidami może być wskazana okołoperacyjna kontynuacja terapii<sup>5,6</sup>.

Ryzyko powikłań płucnych związanych z dobrze kontrolowaną astmą można uznać za niewielkie. Astma, z wyjątkiem astmy ciężkiej, odpornej na leczenie, nie powinna być przeciwwskazaniem do HTX.

Niemniej okres okołoznieczuleniowy może wiązać się z zagrażającym życiu skurczem oskrzeli i stanem astmatycznym, dlatego ocena przedoperacyjna jest niezbędna. W momencie stwierdzenia cech zaostrzeń czy niedostatecznej kontroli należy być szczególnie ostrożnym, a w wybranych przypadkach zrezygnować z zabiegu w danym momencie. W okresie przedoperacyjnym u chorego na astmę należy uwzględnić profilaktyczną steroidoterapię i wziewne leki bronchodylatoryjne<sup>7-9</sup>.

## Kwalifikacja chorych na obturacyjny bezdech senny

Obturacyjny bezdech senny (OSA, *obstructive sleep apnea*) to zespół chorobowy ściśle powiązany z wieloma chorobami współistniejącymi, w tym nadciśnieniem płucnym, tętnicznym, chorobą wieńcową, chorobami naczyniowymi ośrodkowego układu nerwowego, zaburzeniami rytmu serca i wreszcie HF. Obturacyjny bezdech senny nie tylko współistnieje z wymienionymi chorobami, lecz także może stanowić w dużej mierze ich przyczynę. U wielu chorych kwalifikowanych do HTX problem jest niedoszacowany i w większości przypadków w trakcie kwalifikacji pomijany. Najlepszym okresem na diagnostykę/wykluczenie OSA jest planowa kwalifikacja do przeszczepienia. Ogólnie piśmiennictwo nie popiera odroczenia zabiegu chirurgicznego w celu rozpoznania przedoperacyjnego i leczenia OSA. W momencie przeszczepu należy jednak ponownie zwrócić uwagę na czynniki ryzyka bezdechu, które nie zawsze przez chorego zostały wyeliminowane

zgodnie z zaleceniami, a które dotyczą ogólnego postępowania przygotowawczego do przeszczepienia. Edukacja, redukcja masy ciała, abstynencja alkoholowa wymagają zawsze doprecyzowania. Należy w jak najkrótszym czasie po transplantacji wrócić do terapii dodatnim ciśnieniem powietrza w celu poprawy snu i zapobieganiu desaturacji, jeśli taka prowadzona była przed przeszczepem. Często po kontrolnej diagnostyce możliwe jest zaprzestanie tej terapii w związku z diametralną poprawą jakości życia po przeszczepie<sup>10-14</sup>.

## Podsumowanie

Wytyczne dotyczące postępowania u chorych kwalifikowanych do przeszczepienia płuc w kontekście pulmonologicznej oceny są bardzo nieliczne. Wynika to z klinicznej trudności takiej estymacji wynikającej często ze wspólnej/podobnej manifestacji klinicznej i jak zawsze w medycynie, ale w tym przypadku w szczególności, konieczności personalizowanego/indywidualnego podejścia. Sama kwalifikacja powinna być przeprowadzana w ośrodkach o najwyższej referencyjności, a specjalista pulmonolog powinien być integralną częścią zespołu transplantacyjnego.

## PIŚMIENNICTWO

1. Gajewski P. Interna Szczeklika 2021. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2021.
2. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:914–956.
3. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35.
4. Costescu F, Slinger P. Postoperative pulmonary complications. In: Sweitzer BJ, editor. Preoperative assessment and management. 3rd ed. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer; 2017.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2021 Gold reports. 2021 Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. Available online: <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
6. Zaurbek A, Nikolai K. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis*. 2020;12:2791–2802.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: [www.gin-asthma.org](http://www.gin-asthma.org).
8. Woods BD, Sladen RN. Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm. A review of the anesthetic considerations and management of asthmatic patient. *Br J Anaesth*. 2009;103:57–65.
9. Silvanus MT, Groeben H, Peters J. Corticosteroids and inhaled salbutamol in patients with reversible airway obstruction markedly decrease the incidence of bronchospasm after tracheal intubation. *Anesthesiology*. 2004;100:1052–1057.
10. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177:1006–1014.
11. Singh M, Liao P, Kobah S, et al. Proportion of surgical patients with undiagnosed obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesthesiology*. 2013;110:629–636.
12. Opperer M, Cozowicz C, Bugada D, et al. Does obstructive sleep apnea influence perioperative outcome? A qualitative systematic review for the Society of Anesthesia and Sleep Medicine Task Force on preoperative preparation of patients with sleep-disordered breathing. *Anesth Analg*. 2016;122:1321–1334.
13. Memtsoudis SG, Stundner O, Rasul R, et al. The impact of sleep apnea on postoperative utilization of resources and adverse outcomes. *Anesth Analg*. 2014;118:407–418.
14. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:479–504.

# Najczęstsze problemy pneumonologiczne u chorych po przeszczepieniu serca

Marcin Maruszewski, Sławomir Żegleń, Wojciech Karolak, Jacek Wojarski

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Najczęstsze problemy pneumonologiczne u chorych po przeszczepieniu serca są związane z występowaniem zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych w okresie wczesnym i odległym po transplantacji
- Odległe skutki przewlekłej ingerencji w układ odpornościowy biorcy związane z immunosupresją obejmują przede wszystkim występowanie zmian dysplastycznych oraz nowotworów

## Wprowadzenie

Wydłużenie okresu przeżycia po transplantacji serca (HTX, *heart transplantation*) osiągnięte dzięki postępowi w farmakoterapii, która jest wysoce efektywna w zmniejszaniu epizodów ostrego odrzucania komórkowego, prowadzi w pierwszej kolejności do zwiększonego ryzyka rozwoju zakażeń oraz nowotworów. Powikłania infekcyjne u biorców serca zależą z jednej strony od czynników epidemiologicznych, takich jak ekspozycja na potencjalne patogeny (środowisko, populacja), z drugiej zaś od podatności biorcy na zakażenie, czyli od stanu immunosupresji, na który składa się wiele czynników, w tym między innymi stosowanie leków immunosupresyjnych i integralność barier (tj. skóry i błon śluzowych)<sup>1,2</sup>.

## Zakażenia u chorych po przeszczepieniu serca

Zakażenia należą do najczęstszych powikłań u biorców przeszczepu serca, stanowiąc przyczynę 20–30% zgonów. Do czynników zwiększających ryzyko rozwoju infekcji zalicza się: leki immunosupresyjne (w zależności od dawki i czasu stosowania), neutropenię, limfopenię, zaburzenia metaboliczne – cukrzycę, mocznicę, niewydolność wątroby, niedożywienie oraz zakażenie wirusami immunomodulującymi (CMV, EBV, HBV, HCV)<sup>3</sup>. Zakażenia są szczególnie częstym i groźnym

dla życia powikłaniem u chorych po transplantacji; źródłem drobnoustrojów może być także dawca serca. Niebezpieczny dla biorców jest zwłaszcza wczesny okres pooperacyjny, kiedy chorzy w fazie indukcji immunosupresji mają kontakt ze środowiskiem szpitalnym, są poddawani licznym inwazyjnym procedurom medycznym (mechaniczna wentylacja płuc, cewnikowanie naczyń krwionośnych i pęcherza moczowego, iniekcje, bronchoskopie, obecność drenów w jamach opłucnowych i śródpiersiu), a odruch kaszlowy jest zahamowany z powodu intubacji lub bólu<sup>4</sup>.

W okresie bezpośrednio po HTX, po odstawieniu standardowych antybiotyków stosowanych w profilaktyce okołoperacyjnej, pacjenci otrzymują lek zgodny z wynikami posiewów materiałów pobranych od dawcy; w przypadku dodatnich posiewów stosuje się antybiotyk skuteczny wobec wyhodowanej flory oraz według wskazań klinicznych. Wskazówką w tym kierunku jest często informacja z wywiadu biorcy co do występowania określonej kolonizacji przed przeszczepieniem; w takim wypadku już w pierwszej dobie należy dołączyć odpowiedni antybiotyk<sup>5</sup>. Ryzyko zakażenia u pacjentów po HTX i poddanych terapii immunosupresyjnymi środkami farmakologicznymi jest bardzo wysokie, aczkolwiek różne na poszczególnych etapach rekonwalescencji. W pierwszych 4–6 tygodniach po operacji najczęściej dochodzi do zakażeń szpitalnych na skutek stosowanych procedur chirurgicznych i diagnostycznych oraz przeniesionych od dawcy. Środowisko szpitalne jest swoiste, jeśli chodzi o mikroflorę, występuje w nim szereg wysoko opornych patogenów, niebezpiecznych dla biorców przeszczepów<sup>4</sup>.

Pacjenci po HTX są szczególnie narażeni na przeziębienia, grypę i inne zakażenia, a jako uboczny efekt działania leków immunosupresyjnych może występować grzybica jamy ustnej. Zakażenia mogą być wywołane zarówno przez bakterie typowo patogenne, jak i oportunistyczne. We wczesnym okresie pooperacyjnym główną rolę odgrywają bakterie Gram-ujemne. Drogi oddechowe biorców są kolonizowane najczęściej przez szczepy: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*. W przebiegu leczenia immunosupresyjnego upośledzającego odporność komórkową u chorego mogą wystąpić zakażenia wywołane przez bakterie wewnątrzkomórkowe, takie jak: *Mycobacterium tuberculosis*, prątki atypowe, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Nocardia asteroides*, *Listeria monocytogenes*<sup>4</sup>.

Zakażenia pooperacyjne są związane głównie z kolonizacją pacjenta i stosowaniem immunosupresji. Zazwyczaj biorca serca jest wcześniej wielokrotnie hospitalizowany, często wyniszczony; przez wiele tygodni oczekuje na przeszczep w oddziale intensywnej terapii, gdzie może dochodzić do jego kolonizacji wieloopornymi bakteriami szpitalnymi. Te drobnoustroje czasem doprowadzają do infekcji już przed przeszczepieniem, a stosowana wtedy antybiotykoterapia skutkuje dalszą selekcją szczepów opornych i nadkażeń grzybiczych. W rezultacie po HTX, pod wpływem immunosupresji, następuje reaktywacja zakażenia. Kolejnym źródłem zakażenia, jakkolwiek znacznie rzadszym, może być przeszczepione serce – stąd przedłużona ponad standardowy okres antybiotykoterapia okołoperacyjna i jej korekta są niezbędne w każdym przypadku stwierdzenia pozytywnego wyniku posiewu od dawcy lub z płynu, w którym przechowywane było serce. Przebieg zakażeń u pacjentów może być nietypowy, zarówno błyskawiczny, jeśli dochodzi do infekcji patogenem o dużej zjadliwości, jak i powolny, podstępny w przypadku drobnoustrojów oportunistycznych<sup>6,7</sup>.

Z prowadzeniem terapii dożylnej szczególnie silnie wiąże się ryzyko zakażenia odcewnikowego. Zakażenia drogą krwi mogą się pojawić, gdy mikroorganizmy kolonizujące skórę i powierzchnie narządów medycznych są uwalniane do krwi.

Po odstawieniu antybiotyków stosowanych w profilaktyce okołoperacyjnej pacjenci otrzymują lek zgodny z wynikami posiewów materiałów pobranych od dawcy lub według wskazań opierających się na stanie klinicznym i wyhodowanych drobnoustrojach od biorcy<sup>4</sup>.

Zakażenia dróg oddechowych u biorców przeszczepów serca cechują się zmniejszoną odpowiedzią zapalną, skąpoobjawowym przebiegiem klinicznym, szybkim zajęciem narządów i tkanek, występowaniem nadkażeń albo nawrotów, uogólnianiem się choroby i przechodzeniem w stan przewlekły. Nierzadko dochodzi do zakażenia florą mieszaną, obejmującą dwa lub więcej drobnoustrojów.

ustroje, a taki przebieg kliniczny nakazuje szybką diagnozę i intensywne leczenie. Terapię zakażeń należy wdrożyć jak najszybciej, dlatego jest to najczęściej leczenie empiryczne, modyfikację przeprowadza się po uzyskaniu wyników badań mikrobiologicznych. W ciężkich infekcjach należy rozważyć redukcję leczenia immunosupresyjnego.

W celu zmniejszenia ryzyka zakażeń powszechnie stosuje się różne metody profilaktyki farmakologicznej lub immunizację czynną bądź bierną. Profilaktyka może dotyczyć wszystkich chorych (uniwersalna) lub też tylko grupy ryzyka (profilaktyka wybiórcza, leczenie wyprzedzające – *preemptive therapy*). Dorosłych biorców należy szczepić przeciwko grypie, pneumokokom i SARS-CoV-2. Nie zaleca się szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Szczepienie przeprowadza się po sześciu miesiącach od transplantacji, kiedy istnieje większa szansa na skuteczną immunizację<sup>1-3</sup>.

Można wyróżnić trzy główne przedziały czasowe występowania zakażeń po HTX:

- a) wczesny – w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu,
- b) okres dwóch do sześciu miesięcy po przeszczepieniu,
- c) późny – po upływie sześciu miesięcy od przeszczepienia.

W pierwszym miesiącu po HTX występują głównie zakażenia bakteryjne związane z zabiegiem operacyjnym i jego powikłaniami, takie jak: zakażenie rany (powierzchnowe lub głębokie) czy też zapalenie płuc. Od drugiego do szóstego miesiąca po przeszczepieniu występują zakażenia oportunistyczne, czyli drobnoustrojami powszechnymi w środowisku, ale chorobotwórczymi tylko dla chorych z obniżoną odpornością lub patogenami, które u osób immunokompetentnych wywołują łagodne infekcje, a u biorców serca – inwazyjne choroby o ciężkim przebiegu. Zakażenia oportunistyczne są wywoływane przez wirusy: cytomegalii (CMV), opryszczki (HHV), Epsteina-Barr (EBV), niedoboru odporności (HIV) oraz zakażenia grzybicze: *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* i *Pneumocystis jiroveci*, jak również, rzadziej, przez *Nocardia*, *Listeria*, *Legionella* i *Toxoplasma gondii*.

Po upływie sześciu miesięcy od transplantacji u większości pacjentów występują takie zakażenia jak w ogólnej populacji. Późny okres po transplantacji przynosi także skutki stosowanej immunosupresji, która sprzyja replikacji wirusów pod postacią przewlekłych zakażeń wirusowych, które z czasem wywołują uszkodzenia narządowe i nowotwory<sup>1-3</sup>.

### **Zakażenia bakteryjne**

Zakażenia bakteryjne są jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności biorców przeszczepów w pierwszym miesiącu po HTX<sup>3</sup>. Pochodzenie drobnoustrojów może być następujące:

- a) bakterie przeniesione od dawcy wraz z sercem,
- b) własna flora bakteryjna biorcy serca,
- c) środowisko zewnętrzne domowe lub szpitalne.

Zakażenia pochodzące od dawcy i biorcy oraz zakażenia związane z zabiegiem chirurgicznym, wentylacją mechaniczną, obecnością cewników w naczyniach i drogach moczowych, przedłużającą się hospitalizacją należą do głównych przyczyn bakteryjnych powikłań infekcyjnych u biorców przeszczepów we wczesnym okresie po HTX, dlatego w obrazie klinicznym powikłań bakteryjnych dominują zapalenia płuc i zakażenia rany pooperacyjnej. U 5% dawców stwierdza się bakterie w chwili pobrania narządów do transplantacji. Opisano przypadki przeniesienia zakażenia z sercem, zwłaszcza patogenów opornych na powszechnie stosowaną antybiotykoterapię, dlatego tak ważna jest wczesna identyfikacja i oznaczenie antybiotykowrażliwości bakterii pochodzących od dawcy<sup>3</sup>.

Etiologia wczesnych zakażeń po HTX nie różni się od innych zakażeń pooperacyjnych wywołanych głównie przez bakterie, jednak udział poszczególnych grup bakterii może być zróżnicowany w zależności od postaci klinicznej zakażenia. Powszechnie występującym powikłaniem bakteryjnym jest zapalenie płuc, rzadziej zakażenia krwiopochodne.

Wczesne zakażenia u biorców przeszczepu serca dotyczą głównie zapalenia płuc, a w ich etiologii dominują: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Serratia* i *Stenotrophomonas* oraz wyselekcjonowane szczepy odporne na podstawowe cefalosporyny, chinolony i aminoglikozydy. *Staphylococcus aureus* izoluje się głównie w przebiegu zapalenia śródpiersia, natomiast z krwi: *Staphylococcus epidermidis* i inne gatunki koagulazoujemne, odporne na metycylinę. U biorców z uogólnionym zakażeniem trzeba jak najwcześniej wdrożyć leczenie, opierając się na rozpoznaniu klinicznym; dalsze postępowanie należy modyfikować, uwzględniając wyniki posiewów. Narastającym problemem w transplantologii są wielolekooporne szczepy bakterii Gram-ujemnych (MDR, *multidrug resistant*), takie jak: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* czy *Acinetobacter*<sup>1,2</sup>.

Złotym standardem rozpoznania bakteryjnego zakażenia po HTX jest diagnostyka mikrobiologiczna i biopsja narządowa. Spośród badanych wykładników stanu zapalnego, takich jak: neopteryna, receptory dla IL-2, CRP, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , to prokalcytonina charakteryzuje się najwyższą czułością i swoistością w odniesieniu do bakteriemii u chorych po HTX.

Wśród czynników ryzyka wystąpienia powikłań bakteryjnych po HTX należy wymienić: kolonizację dróg oddechowych biorcy patogennymi szczepami przed transplantacją, mukowiscydozę, obecność podskórnego, trwałego dostępu naczyniowego, reaktywność oskrzeli, ostre odrzucanie przeszczepu, długotrwałe przebywanie na oddziale intensywnej terapii, indukcja muromonabem, wiek dawcy powyżej 50 lat, wiek biorcy powyżej 55 lat, wydłużony czas zimnego niedokrwienia serca, mechaniczne wspomaganie układu krążenia oraz mechaniczne wspomaganie układu oddechowego.

Leczenie zakażeń bakteryjnych powinno być zgodne z otrzymanym wynikiem antybiogramu, do tego czasu stosuje się terapię empiryczną<sup>3</sup>.

### **Gruźlica po przeszczepie serca**

Gruźlica u biorców przeszczepów występuje wielokrotnie częściej niż w populacji ogólnej, śmiertelność z powodu tej choroby jest stukrotnie wyższa w porównaniu z populacją ogólną. Choroba lokalizuje się głównie w układzie oddechowym, rzadziej pokarmowym. Aktywna gruźlica po transplantacji stwierdzana jest w czterech sytuacjach klinicznych: reaktywacji zakażenia latentnego, przeniesienia zakażenia z przeszczepionym narządem, infekcji *de novo* oraz bardzo rzadko u biorcy z czynną postacią choroby wymagającego ratującej życie transplantacji. Gruźlica zazwyczaj rozwija się w pierwszym roku po zabiegu przeszczepienia i najczęściej jest efektem reaktywacji latentnego zakażenia. Najczęstszą postacią choroby jest gruźlica płuc z typowym radiologicznym obrazem nacieków miąższowych w płatach górnych. Często objawem choroby jest gorączka. Do czynników ryzyka rozwoju gruźlicy po transplantacji należą: intensyfikacja leczenia immunosupresyjnego, zwłaszcza z zastosowaniem dodatkowych wlewów metylprednizolonu, globulina anti-tymocytarna (ATG, *anti-thymocyte globulin*) lub OKT3, wywiad przebycia choroby przed transplantacją, cukrzyca, podeszły wiek.

U biorców narządów w diagnostyce zakażenia za bardziej specyficzny w porównaniu z próbą tuberkulinową uważa się test IGRA (*interferon-gamma release assay*) polegający na stymulacji limfocytów krwi obwodowej do produkcji interferonu po kontakcie z antygenami wysoce specyficznymi dla *Mycobacterium tuberculosis complex*. Żaden z testów nie różnicuje zakażenia latentnego od czynnej gruźlicy. Oprócz potencjalnych biorców z pozytywnym wynikiem testu diagnostycznego profilaktyką powinni zostać objęci również chorzy ze starymi zmianami swoistymi w badaniach obrazowych klatki piersiowej, pacjenci po niekompletnym leczeniu gruźlicy w przeszłości oraz chorzy pozostający w bliskim kontakcie z osobą zarażoną, nawet jeżeli wyniki testów diagnostycznych są negatywne.

Najczęściej rekomendowane jest leczenie prewencyjne izoniazydem w dawce maksymalnej 300 mg na dobę, w połączeniu z pirydoksyną przez 6–12 miesięcy lub rifampicyną przez 4 miesiące po transplantacji. W przypadku podejrzenia aktywnej gruźlicy oprócz badań mikrobiologicznych dostępnego materiału, testu IGRA i badań obrazowych zaleca się diagnostykę inwazyjną, w tym bronchoskopię (z badaniem popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych i transbronchialną biopsją węzłów) oraz biopsję opłucnej. U biorców z potwierdzoną aktywną gruźlicą stosowany jest protokół leczniczy obejmujący rifampicynę, izoniazyd, etambutol oraz pirazynamid przez 2 miesiące, a następnie kontynuacja leczenia izoniazydem i rifampicyną przez kolejne 5 miesięcy. Oprócz parametrów określających stopień uszkodzenia narządów pod wpływem terapii przeciwgruźliczej, w jej trakcie należy ściśle monitorować stężenia inhibitorów kalcyneuryny, pamiętając o ich interakcjach z lekami przeciwprątkowymi.

### **Zakażenia prątkami niegruźliczymi**

Częstość występowania zakażenia niegruźliczymi mykobakteriami u biorców serca ocenia się na 2,8%. Średni czas wystąpienia infekcji to 48 miesięcy po transplantacji. Najczęstsza lokalizacja dotyczy płuc. Kryteria diagnostyczne uwzględniają objawy kliniczne oraz wzrost patogenu w posiewie materiału pobranego z miejsca infekcji. Schematy leczenia obejmują makrolidy, chinolony, aminoglikozydy, w kombinacji z tradycyjnymi lekami przeciwgruźliczymi stosowane do czasu eradykacji bakterii i w zależności od rodzaju patogenu kontynuowane po uzyskaniu ujemnego posiewu przez 2–18 miesięcy<sup>3</sup>.

Podobnie jak w przypadku infekcji wywołanych innymi drobnoustrojami, infekcje grzybicze u osób poddawanych immunosupresji mają często niespecyficzny obraz kliniczny, rozwijają się podstępnie, a śmiertelność z ich powodu jest duża. Dlatego leczenie profilaktyczne, z równoczesnym monitorowaniem diagnostycznym, ma w tej grupie zakażeń wielkie znaczenie. Należy pamiętać o możliwych interakcjach między wieloma lekami przeciwgrzybiczymi (głównie azolami) i immunosupresyjnymi. W związku z tym podczas leczenia przeciwgrzybiczego trzeba koniecznie monitorować stężenie leków immunosupresyjnych w surowicy pacjenta w celu odpowiedniego dostosowania dawki<sup>4</sup>.

### **Zakażenia grzybicze**

U biorców przeszczepów zakażenia grzybicze mają często postać choroby inwazyjnej z rozległym zajęciem różnych narządów i tkanek, która szerzy się drogą naczyń krwionośnych i tworzy przerzutowe ogniska zakażenia. W naszej szerokości geograficznej najczęściej patogenne są grzyby z rodzaju *Candida* i *Aspergillus* oraz rzadziej *Cryptococcus*. Zakażenie drożdżakami występuje we wczesnym okresie pooperacyjnym i zazwyczaj towarzyszy infekcji bakteryjnej; najczęściej jest endogenne. Infekcje *Aspergillus* i *Cryptococcus* są typowymi zakażeniami oportunistycznymi. Rozpoznanie zakażeń grzybiczych utrudnia nie tylko ograniczona dostępność testów diagnostycznych, lecz także niecharakterystyczny przebieg kliniczny, nieobecność w badaniach obrazowych swoistych zmian, niemożność – z uwagi na lokalizację – wykonania nakłucia czy wreszcie powszechna obecność grzybów w środowisku<sup>1-3</sup>.

Grzybicę rozpoznaje się na podstawie wykrycia grzybów, zarodników w badaniu histopatologicznym, cytologicznym, preparacie bezpośrednim materiału pobranego drogą aspiracji lub biopsji z normalnie sterylnego miejsca lub dodatkowo hodowli materiału pobranego sterylnie z prawidłowo jałowego miejsca wykazującego kliniczne lub obrazowe nieprawidłowości. Problemem pozostaje różnicowanie rzeczywistego zakażenia z kolonizacją i kontaminacją, a także długi czas hodowli.



W praktyce w diagnostyce zakażeń grzybiczych wykorzystuje się metody wykrywania antygenów (mannan – *Candida*, galaktomannan – *Aspergillus*), rzadziej techniki PCR ze względu na brak standaryzacji oraz duże ryzyko kontaminacji.

Do dostępnych leków przeciwgrzybiczych należą: polieny (amfoterycyna B), azole (flukonazol, itraconazol, worykonazol, posakonazol, ketokonazol), echinokandyny (kaspofungina), flucytosyna.

Bardzo istotne w leczeniu grzybic układowych jest wczesne rozpoznanie i jak najszybsze wdrożenie terapii. W połowie przypadków leczenie przeciwgrzybicze rozpoczyna się, kiedy rozpoznanie grzybicy układowej jest prawdopodobne, a nie potwierdzone. Zawsze należy pamiętać o redukcji immunosupresji. Profilaktyka zakażeń grzybiczych jest zalecana w grupach ryzyka, powszechne jej stosowanie nie jest zalecane ze względu na narastającą oporność grzybów na dostępne leki<sup>3</sup>.

Rozwój zakażenia *Candida* jest zwykle poprzedzony kolonizacją błon śluzowych przewodu pokarmowego. *Candida* powoduje powierzchowne, ograniczone zapalenie skóry i błon śluzowych (najczęściej jama ustno-gardłowa, zapalenie przełyku) lub dochodzi do inwazji uogólnionej drogą naczyń krwionośnych<sup>1-3</sup>. W leczeniu zakażeń *Candida* stosuje się: flukonazol, itraconazol, worykonazol i echinokandyny<sup>1,3</sup>.

*Aspergillus* jest wszechobecny w środowisku człowieka, także w warunkach szpitalnych. Łatwo kolonizuje błony śluzowe górnych dróg oddechowych i zatok. Wrotami zakażenia jest układ oddechowy, z płuc *Aspergillus* szerzy się między innymi na serce i osierdzie. W uogólnionej aspergillozie śmiertelność sięga 65–92%. Lekiem z wyboru jest worykonazol, w ciężkich postaciach stosuje się leczenie skojarzone z amfoterycyną lub echinokandyną<sup>1-3</sup>.

*Cryptococcus neoformans* wywołuje zakażenie w odległym okresie po przeszczepieniu narządu. Najczęściej rozwija się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz zapalenie płuc. Uogólniona postać z ogniskami przerzutowymi w tkankach miękkich występuje rzadko. Skuteczne w leczeniu są flukonazol, itraconazol i amfoterycyna B<sup>3</sup>.

Na szczególną uwagę zasługuje *Pneumocystis jirovecii*, zaklasyfikowany do grzybów na podstawie budowy genomu, który odpowiada za śródmiąższowe zapalenie płuc. *Pneumocystis jirovecii* wywołuje zapalenie płuc w ciągu sześciu miesięcy po transplantacji u 10% biorców; jest to zapalenie śródmiąższowe, które szybko prowadzi do niewydolności oddechowej<sup>3</sup>. Ze względu na wysokie ryzyko zachorowania, niespecyficzne objawy kliniczne oraz wysoką śmiertelność stosuje się chemioprophylaktykę. W zapobieganiu i leczeniu infekcji stosuje się trimetoprim z sulfametoksazolem<sup>1-4</sup>.

### Zakażenia wirusowe

Źródłem zakażenia wirusowego może być środowisko szpitalne lub domowe (po ekspozycji na czynnik biologiczny), przeszczepione serce lub wirusy znajdujące się w organizmie biorcy w stanie latencji. Ocena stanu wirusologicznego potencjalnego biorcy serca obejmuje diagnostykę serologiczną w kierunku: HIV, CMV, EBV, HCV, HBV. U potencjalnego dawcy przeszczepu należy przeprowadzić diagnostykę serologiczną w kierunku: HIV, HBV (HBs-Ag i anti-HBc), HCV, CMV i EBV<sup>1-4</sup>. Zakażenia CMV oraz EBV nie dyskwalifikują ani dawcy, ani biorcy, jednak jest wskazane monitorowanie wirusologiczne biorcy<sup>1-2</sup>.

Do wirusów wywołujących zakażenia u biorców przeszczepów serca należą *Herpesviridae* oraz wirusy oddechowe grypy, paragrypy, RSV<sup>1-4</sup>. Zakażenia wirusowe odgrywają szczególną rolę, gdyż nie tylko bezpośrednio oddziałują na biorców przeszczepów i wywołują m.in. zapalenie płuc, lecz także pośrednio wpływają na przeżycie biorców i samych przeszczepów, wywierając efekt immunomodulacyjny, który zwiększa ryzyko zakażeń oportunistycznych (*Pneumocystis*, *Listeria*, *Toxoplasma*, *Aspergillus*). Ponadto wirusy uczestniczą w onkogenezie oraz w przewlekłym

uszkodzeniu przeszczepu<sup>1-3</sup>. Ponieważ obraz kliniczny infekcji wirusowej odbiega od obserwowanego u osób immunokompetentnych, a rokowania są niepomyślne, dlatego ważne jest zastosowanie profilaktyki lub terapii wyprzedzającej (*preemptive*) oraz wprowadzenie monitorowania diagnostycznego w kierunku najbardziej prawdopodobnych czynników etiologicznych<sup>4</sup>.

Wirus cytomegalii (CMV) jest głównym wirusowym czynnikiem chorobotwórczym u chorych w stanie immunosupresji ze względu na jego powszechne występowanie u ludzi. Do pierwotnego zakażenia dochodzi w dzieciństwie; około 80% dorosłych jest nosicielami CMV. Wirus może ulec transmisji z przeszczepionym narządem. Na skutek leczenia immunosupresyjnego po HTX dochodzi do reaktywacji i namnażania CMV u około 60–90% biorców<sup>1-3</sup>. Częstość zakażeń zależy od stanu serologicznego dawcy i biorcy, doboru w zakresie HLA, stosowanej immunosupresji, rozwoju procesu odrzucania, zakażenia i odpowiedzi zapalnej. Spośród leków immunosupresyjnych najsilniejszy wpływ na reaktywację CMV ma globulina antytymocytarna (ATG)<sup>3</sup>. Choroba związana z zakażeniem CMV występuje u około 25% biorców serca. Największe ryzyko wystąpienia choroby obserwuje się u biorców seronegatywnych, którzy otrzymali seropozytywny narząd (pierwotna infekcja CMV). Zakażenie rozwija się najczęściej w pierwszym do czwartego miesiąca po przeszczepieniu, jeśli pacjent nie otrzymuje profilaktyki anty-CMV lub jako późna infekcja po zakończeniu profilaktyki<sup>1-3</sup>. Zakażenie CMV może przebiegać bezobjawowo lub jako zespół objawów klinicznych (tzw. choroba CMV) o różnym nasileniu. Choroba CMV przyjmuje postać wiremiczną, czyli zespołu CMV (gorączka, bóle mięśni i stawów, osłabienie, leukopenia, małopłytkowość), lub postać inwazyjną, obejmującą różne układy i narządy, np. zapalenie mięśnia sercowego, śródmiąższowe zapalenie płuc, które ma najgorszy przebieg.

Skutki pośrednie zakażenia CMV u pacjentów po HTX obejmują: wzrost śmiertelności, zwiększone ryzyko zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, *Pneumocystis*, a także innymi wirusami, w tym rozwój mikronagiopatii zakrzepowej, zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, cukrzycę potransplantacyjną i rozwój potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disease*). Wirus CMV stymuluje proces zapalny i proliferację mięśni gładkich ściany naczyń krwionośnych, co przyczynia się do przewlekłego uszkodzenia przeszczepionego narządu i jego szybszej utraty. Podkreśla się, że efekty pośrednie rozwijają się przy niewielkiej replikacji wirusa, na poziomie narządowym.

Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu objawów klinicznych oraz wykryciu obecności wirusa w narządzie lub wiremii. Zalecanymi metodami diagnostyki i monitorowania wiremii CMV są oznaczenie antygenemii pp65 lub wykrycie DNA CMV metodą PCR ilościową. W diagnostyce cytomegalii pomocne są również biopsje tkankowe, które uwidaczniają charakterystyczne wewnątrzjądrowe ciała wtrętowe. Oznaczanie przeciwciał anty-CMV wykorzystuje się jedynie do określenia wyjściowego statusu serologicznego dawcy i biorcy. Ze względu na stosowane leczenie immunosupresyjne biorcy serca mogą nie wytwarzać immunoglobulin w klasie IgM<sup>3</sup>.

W terapii lekiem z wyboru jest analog nukleozydowy – gancyklowir. Wskazane jest monitorowanie poziomu wiremii raz w tygodniu i leczenie do zahamowania replikacji CMV i uzyskania dwóch ujemnych wyników. Bardzo ważnym postępowaniem jest redukcja immunosupresji w celu zmniejszenia aktywności replikacji CMV, przede wszystkim odstawienie leku antyproliferacyjnego<sup>1-3</sup>. W przypadku oporności CMV na gancyklowir zalecany jest foskarnet, skojarzenie foskarnetu z gancyklowirem lub duże dawki gancyklowiru. Farmakologiczna profilaktyka anty-CMV może być uniwersalna i dotyczyć wszystkich biorców albo wybiórcza, w ramach terapii wyprzedzającej, oparta na monitorowaniu replikacji CMV. Obie metody są porównywalnie skuteczne w zapobieganiu chorobie cytomegalowirusowej i śmiertelności z powodu CMV (3). Profilaktyka anty-CMV ma na celu obniżenie częstości zakażenia i reaktywacji oraz zapobieganie objawom klinicznym. Nadal nie jest dostępna szczepionka przeciwko CMV; najczęściej stosuje się profilaktykę farmakologiczną. Lekiem stosowanym w profilaktyce przez co najmniej trzy miesiące (u chorych seronegatywnych sześć miesięcy) jest walgancyklowir<sup>1,2</sup>.

Po HTX u biorcy należy monitorować antygenemię CMV co dwa tygodnie przez sześć miesięcy. Profilaktyka uniwersalna zapobiega wielu efektom pośrednim zakażenia CMV, wpływając korzystnie na przeżywalność pacjenta i przeszczepu, natomiast leczenie wyprzedzające zapobiega późnej infekcji CMV. U biorców serca zaleca się profilaktykę uniwersalną. Biorcy seronegatywni otrzymujący seronegatywny narząd nie wymagają profilaktyki. W przypadku leczenia wyprzedzającego zaleca się monitorowanie CMV PCR lub antygenemii raz w tygodniu przez trzy miesiące po transplantacji. Po stwierdzeniu wiremii należy włączyć terapeutyczną dawkę walgancyklowiru lub gancyklowiru dożylnie i kontynuować leczenie do uzyskania przynajmniej jednego lub dwóch ujemnych wyników wiremii. Zapobieganie późnej infekcji CMV może polegać na przedłużeniu profilaktyki lub monitorowaniu wiremii i leczeniu wyprzedzającym (postępowanie hybrydowe). Leczenie immunosupresyjne inhibitorami mTOR wiąże się ze zmniejszoną częstością zakażenia CMV, nie ma jednak konsensusu dotyczącego zmiany postępowania anty-CMV w tej grupie chorych.

U biorców serca wysokiego ryzyka zalecany czas stosowania profilaktyki powinien wynosić od trzech do sześciu miesięcy. U wszystkich biorców seropozytywnych zaleca się profilaktykę trzymiesięczną<sup>1-3</sup>.

Późna infekcja CMV rozwija się po zaprzestaniu profilaktyki. Cechuje się nietypowym przebiegiem klinicznym, częściej postacią narządową. W grupie dawca (+)/biorca (-) częstość replikacji sięga 50%, a choroba cytomegalowirusowa rozwija się w 35% przypadków i ma zwykle bardzo ciężki przebieg<sup>3</sup>.

Infekcja wirusem opryszczki zwykłej (HSV) najczęściej jest reaktywacją zakażenia latentnego. Reaktywacja zakażenia HSV w postaci zmian pęcherzykowych i wrzodziejących na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej występuje w pierwszym miesiącu po transplantacji. Wirus opryszczki może też powodować zapalenie płuc. Lekiem z wyboru w leczeniu i profilaktyce jest acyklowir, stosowany również w profilaktyce zakażenia HSV. Stosowana obecnie profilaktyka walgancyklowirem jest skuteczna w zapobieganiu zakażeniom zarówno CMV, jak i HSV, a także całej grupy wirusów *Herpes*<sup>1-3</sup>. Wirus Epstein-Barr (EBV), podobnie jak CMV, występuje powszechnie w populacji. Do zakażenia dochodzi w dzieciństwie; w większości przypadków jest bezobjawowe, u części osób przebiega jako mononukleozą zakaźną. Około 90% osób dorosłych ma w surowicy przeciwciała anty-EBV (zakażenie utajone w limfocytach B). Replikację EBV stwierdza się u około 20–30% biorców przeszczepów.

Zakażenia EBV to zespół mononukleozy (gorączka, bóle mięśni, gardła, głowy, powiększone szyjne węzły chłonne), który odpowiada za rozwój PTLD. Większość dotyczy biorców seronegatywnych i związana jest z zakażeniem pierwotnym EBV. W hamowaniu replikacji EBV skuteczne są acyklowir i gancyklowir. Wirus EBV latentnie zakaża limfocyty B. Komórki zakażone EBV są wrażliwe na leki przeciwwirusowe tylko w fazie lityczno-replikacyjnej, w fazie onkogenno-latentnej cyklu EBV leki te nie działają. Wysoki poziom replikacji EBV w limfocytach krwi obwodowej wyprzedza rozwój PTLD, dlatego w grupach biorców dużego ryzyka zalecane jest monitorowanie wiremii i w przypadkach jej narastania – redukcja immunosupresji. Leczenie przeciwwirusowe bez ograniczenia immunosupresji nie jest skuteczne w zapobieganiu i leczeniu PTLD<sup>1-3</sup>.

Ingerencja w układ odpornościowy po przeszczepie związana z immunosupresją w połączeniu z działaniem czynnika w postaci infekcji wirusowej czy predyspozycji genetycznej prowadzi do zmian dysplastycznych w podatnych tkankach, dlatego w miarę upływu czasu po HTX zwiększa się częstość występowania nowotworów.

## Choroby nowotworowe

Częstość występowania nowotworów rośnie wraz z wiekiem chorego i upływem czasu po transplantacji.

Penn i Starzl pierwsi w 1972 roku opisali związek między leczeniem immunosupresyjnym a powstawaniem nowotworów. Czynniki ryzyka rozwoju nowotworów po przeszczepieniu można podzielić na tradycyjne, występujące w populacji ogólnej, takie jak: wiek, płeć, rasa, ekspozycja na promieniowanie słoneczne, nadużywanie środków analgetycznych, palenie papierosów, uwarunkowania genetyczne, środowiskowe i geograficzne – oraz związane z transplantacją: leczenie immunosupresyjne, zaburzona odpowiedź układu immunologicznego, przewlekłe zakażenia wirusowe<sup>1,2</sup>.

Nowotwory są jedną z trzech najczęstszych, obok chorób układu krążenia i infekcji, przyczyn zgonów biorców przeszczepów. Nowotwory zazwyczaj rozwijają się *de novo*, rzadziej jest to nawrót choroby przebytej przed przeszczepieniem, sporadycznie ma miejsce niezamierzona transmisja nowotworu z sercem dawcy. Dane epidemiologiczne wskazują, że nowotwory po transplantacji występują siedem razy częściej niż w dobranej wiekowo populacji ogólnej<sup>1,2,8</sup>.

Nowotwory są jednym z częstszych powikłań po HTX. Wraz z wydłużeniem przeżycia następuje wydłużenie czasu ekspozycji na potencjalne czynniki kancerogenne. W związku z rozwojem alternatywnych metod leczenia zaawansowanej niewydolności serca (HF, *heart failure*) coraz częściej HTX wykonywana jest u osób powyżej 60. roku życia; u starszych pacjentów występuje większe ryzyko rozwoju niektórych typów nowotworów. U biorców serca część nowotworów stwierdza się częściej niż w pozostałej populacji, dotyczy to także raka płuca.

W populacji chorych po transplantacji serca rak płuc występuje istotnie częściej, dotykając nawet 4% pacjentów. Okres pomiędzy przeszczepieniem a rozpoznaniem nowotworu wynosi według różnych autorów od 3 do 160 miesięcy. Średnie przeżycie wynosi 12 miesięcy w przypadku leczenia zachowawczego, natomiast 24 miesiące, gdy guz był zoperowany.

W 2012 roku analizowano w Instytucie Kardiologii w Warszawie grupę 324 pacjentów będącą pod opieką Poradni Transplantacyjnej Instytutu, u których wykonano HTX w latach 1987–2011. U 8,95% pacjentów rozpoznano chorobę nowotworową – najczęstszym rozpoznaniem był rak płuc (38% wszystkich rozpoznanych nowotworów). Średni czas przeżycia od rozpoznania wynosił 23 miesiące. Wydaje się, że jedną z przyczyn takiej wysokiej liczby nowotworów płuc było niezaprzestanie palenia tytoniu po HTX przez większość pacjentów<sup>9</sup>.

Według rejestru ISHLT (*International Society for Heart and Lung Transplantation*) nowotwory występują u 2,9% i 31,9% pacjentów po HTX, odpowiednio po roku i 10 latach od przeszczepienia; spowodowane jest to najprawdopodobniej silniejszą immunosupresją stosowaną u tych chorych<sup>8</sup>.

W porównaniu z populacją ogólną nowotwory po transplantacji rozwijają się w młodszym wieku, mają bardziej agresywny przebieg, częściej pojawiają się nowotwory mnogie.

W leczeniu immunosupresyjnym rolę odgrywają: czas leczenia, dawki oraz poziomy leków, a także ich liczba i rodzaj. Leki immunosupresyjne zaburzają mechanizmy immunoregulacji, mają też bezpośredni wpływ na nowotworzenie; zwłaszcza azatiopryna, inhibitory kalcyneuryny i przeciwciała poliklonalne. Przeciwciała anti-CD-25 i mykofenolany nie zwiększają bezpośrednio ryzyka rozwoju nowotworów.

Efekt antyproliferacyjny inhibitorów kinazy mTOR łączy działanie immunosupresyjne i przeciwnowotworowe. Wstępne doniesienia wykazują mniejszą częstość występowania nowotworów u chorych leczonych inhibitorami mTOR, jak i regresję PTLD po konwersji leczenia na mTOR. U biorców przeszczepów z wywiadem choroby nowotworowej, lub u których nowotwór rozwija się *de novo*, należy włączyć do podstawowego schematu immunosupresji sirolimus lub ewerolimus<sup>1,2</sup>.

Około 20% nowotworów wiąże się z przebytym zakażeniem wirusowym EBV; PTLD jest charakterystycznym powikłaniem u osób leczonych immunosupresyjnie. Częstość występowania PTLD jest zależna od przeszczepionego narządu: dla serca wynosi 5%<sup>9</sup>.

Najsilniejszym czynnikiem ryzyka PTLD jest pierwotna infekcja wirusem Epsteina-Barr (EBV) – tzw. negatywny status w zakresie obecności przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wirusa: ryzyko jest 4–7 razy wyższe niż u chorych z infekcją EBV przed przeszczepem. Infekcja CMV wiąże się z ponad dwukrotnym zwiększeniem ryzyka względnego PTLD<sup>4,5</sup>. Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna rozwija się u 30–40% chorych seronegatywnych, którzy otrzymali narząd od chorego seropozytywnego i jest proliferacją limfocytów B (rzadziej, w 10% limfocytów T) zakażonych wirusem Epsteina-Barr. Do czynników ryzyka PTLD zaliczamy: pierwotne zakażenie EBV, zwiększenie intensywności leczenia immunosupresyjnego lub zastosowanie immunosupresji zawierającej przeciwciała poliklonalne antylimfocytarne lub inhibitory kalcyneuryny, zakażenie CMV, wysoki poziom replikacji EBV<sup>1,2,4</sup>.

U biorców serca PTLD występuje średnio około 5,5 roku po transplantacji<sup>9</sup>. Ponadto PTLD występuje częściej u młodszych pacjentów; do innych czynników ryzyka wystąpienia PTLD należą zwiększenie intensywności leczenia immunosupresyjnego lub zastosowanie leczenia antylimfocytarnego<sup>5</sup>. Lokalizacja PTLD w 70% jest pozawęzłowa, w postaci litych guzów w przeszczepionym narządzie lub m.in. w płucach. U 50% chorych zmiany są wielonarządowe. Najczęstsze objawy kliniczne to: gorączka, utrata masy ciała, limfadenopatia, zapalenie migdałków.

Postać wczesna, poliklonalna, wymagać może jedynie zredukowania immunosupresji, włączenia inhibitorów mTOR oraz leczenia przeciwwirusowego (np. za pomocą acyklowiru, walgancyklowiru czy gancyklowiru), należy przy tym pamiętać o monitorowaniu ewentualnego odrzucania narządu. W zaawansowanych postaciach stosuje się chemioterapię. Najczęściej wymienianym schematem leczenia jest CHOP (cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizon) – protokół, którego toksyczność i narażenie na powikłania infekcyjne jest duże. We wczesnych stadiach PTLD uzyskuje się remisję u 25–50% chorych<sup>1,2</sup>.

Rokowanie w PTLD zależy od okresu wystąpienia po przeszczepieniu. Wystąpienie PTLD we wczesnym okresie (poniżej jednego roku) związane jest z niższą śmiertelnością (36% vs 70%) oraz różną odpowiedzią na redukcję immunosupresji (89% vs 0%).

Do badań przesiewowych w kierunku wykrywania nowotworów zalicza się coroczne badanie radiologiczne klatki piersiowej. Działania mające na celu zmniejszenie ryzyka rozwoju nowotworów po transplantacji serca obejmują: unikanie nadmiernej immunosupresji i ekspozycji na promieniowanie UV, zakaz palenia papierosów i monitorowanie zakażeń wirusowych<sup>1,2</sup>.

## PIŚMIENNICTWO

1. Durlik M. Leczenie immunosupresyjne. Pielęgniarstwo transplantacyjne. Ars Nova, 2014.
2. Durlik M. Leczenie immunosupresyjne. Medycyna transplantacyjna dla pielęgniarek. PZWL, 2017.
3. Durlik M, Dęborska-Materkowska D. Zakażenia u biorców przeszczepów unaczynionych. Transplantologia kliniczna. Zasady ogólne. Termedia, 2015.
4. Maruszewski M, Żegleń S, Wojarski J i wsp. Przeszczepianie płuc. Medycyna transplantacyjna dla pielęgniarek. PZWL, 2017.
5. Maruszewski M, Żegleń S, Wojarski J i wsp. Przeszczepianie płuc. Pielęgniarstwo transplantacyjne. Ars Nova, 2014.
6. Różański J, Parulski A, Kołsut P. Przeszczepianie serca. Pielęgniarstwo transplantacyjne. Ars Nova, 2014.
7. Różański J, Parulski A, Kołsut P. Przeszczepianie serca. Medycyna transplantacyjna dla pielęgniarek. PZWL, 2017.
8. Dębska-Ślizień A, Lizakowski S, Imko-Walczuk B. Nowotwory u biorców przeszczepów narządowych. Transplantologia kliniczna. Zasady ogólne. Termedia, 2015.
9. Zakliczyński M, Sobieszkańska-Matek M, Przybyłowski P. Długotrwała opieka nad biorcą serca. Specyfika leczenia immunosupresyjnego i leczenia powikłań. Transplantologia kliniczna. Przeszczepy narządowe. Termedia, 2015.

# Rak płuca u chorych po przeszczepieniu serca: epidemiologia, diagnostyka i leczenie

Joanna Wdowczyk, Anna Frankiewicz, Marcin Gruchała

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Według ISHLT (*The International Society for Heart and Lung Transplantation*) nowotwory są jednymi z częstszych powikłań po przeszczepie serca (HTX, *heart transplantation*)
- W 10. roku po HTX chorobę nowotworową rozpoznaje się u 28% pacjentów, powyżej 5 lat po HTX nowotwory stają się najczęstszą przyczyną zgonów w tej grupie chorych
- Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku raka płuca u biorców przeszczepu serca, szczególnie w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju tego typu nowotworu, zwłaszcza u osób starszych, palących papierosy, mężczyzn z predyspozycjami genetycznymi
- Wysoka zachorowalność na raka płuca u biorców przeszczepu serca może wynikać z faktu, że u większej liczby tych pacjentów występuje ciężkie uzależnienie od palenia tytoniu w porównaniu z biorcami innych narządów
- Objawy raka płuca w badaniu podmiotowym występują zwykle późno, ważna jest dokładna ocena czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, rodzinnego występowania nowotworów i ekspozycji na działanie szkodliwych czynników środowiskowych, czas od HTX oraz agresywność i długość stosowania immunosupresji
- Zalecenie wykonywania okresowych corocznych badań HRCT (*high resolution computed tomography*) u pacjentów po HTX może mieć wpływ na poprawę rokowania
- Ogólne podejście do leczenia nowotworów złośliwych płuca w grupie pacjentów po HTX nie odbiega od konwencjonalnego leczenia pacjentów bez zaburzeń odporności; we wczesnym stadium choroby nowotworowej preferuje się leczenie operacyjne, następnie postępowanie obejmuje radioterapię, chemioterapię, leczenie systemowe i objawowe
- W leczeniu nowotworów płuca po HTX należy zawsze rozważyć redukcję dawek, odstawienie lub konwersję niektórych leków immunosupresyjnych na podstawie stopnia zaawansowania nowotworu, potencjalnego wpływu stosowanych leków immunosupresyjnych na rozwój nowotworu, możliwości zastosowania chemoterapii oraz wystąpienia potencjalnych interakcji między lekami immunosupresyjnymi a przeciwnowotworowymi

## Wprowadzenie

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych w Polsce. U mężczyzn rak płuca jest przyczyną około 30% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory. Zachorowalność i umieralność na raka płuca zmniejsza się w ostatnich latach u mężczyzn, a jednocześnie zwiększa u kobiet i wynosi odpowiednio 10% i 17% wszystkich nowotworów. Około 13,5% chorych na raka płuca w Polsce przeżywa pięć lat od rozpoznania<sup>1</sup>.

Na podstawie statystyk ISHLT (*The International Society for Heart and Lung Transplantation*) nowotwory są jednym z częstszych powikłań po przeszczepie serca (HTX, *heart transplantation*). W 10. roku po HTX chorobę nowotworową rozpoznaje się u 28% pacjentów, natomiast powyżej 5 lat po HTX nowotwory stają się najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku raka płuca u biorców przeszczepu serca, szczególnie w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju tego typu nowotworu<sup>2,3</sup>. Postęp w dziedzinie transplantologii przyczynił się do wydłużenia czasu przeżycia chorych po HTX. Wdrożenie zaawansowanej immunosupresji oraz nowych metod skringingu, biopsji protokolarnych i długoterminowej opieki nad chorymi istotnie zmniejszyło ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu i wydłużyło czas życia pacjenta po przeszczepie. Stwierdzono również, że przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych w celu przeciwdziałania odrzuceniu narządu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań, w tym: infekcji, zaburzeń lipidowych, choroby nerek oraz występowaniem nowotworów, zwłaszcza raka płuca. Wystąpienie złośliwego nowotworu po przeszczepieniu narządu jest jedną z głównych przyczyn zgonów osób z prawidłowo funkcjonującym przeszczepem w obserwacji wieloletniej. Wysoka zachorowalność na raka płuc u biorców przeszczepu serca może wynikać z faktu, że u większej liczby tych pacjentów występuje ciężkie uzależnienie od palenia tytoniu w porównaniu z biorcami innych narządów<sup>4-7</sup>. Wobec wszystkich chorych po przeszczepieniu narządu obowiązuje wzmożona czujność onkologiczna<sup>8,9</sup>.

## Epidemiologia

Podobnie jak w populacji ogólnej, nowotwory po HTX częściej pojawiają się u osób starszych, płci męskiej, palących papierosy, z predyspozycjami genetycznymi oraz nadmiernie eksponowanych na promienie UV. Czynniki proonkogenne jednoznacznie zależne od przeszczepienia to leczenie immunosupresyjne, infekcje wirusowe i choroba podstawowa będąca przyczyną transplantacji oraz występowanie choroby nowotworowej w okresie przedtransplantacyjnym. Ogólne ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego wśród biorców przeszczepu wynosi od 4% do 18% i może być wielokrotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną. W większości przypadków nowotwory rozwijają się *de novo*, mogą mieć nietypową lub mnogą lokalizację, bardziej agresywny przebieg, leczenie jest mniej skuteczne, a rokowanie gorsze. Około 5% nowotworów po transplantacji jest kontynuacją choroby nierozpoznanej i nieleczonej przed przeszczepem. Najczęściej występują nowotwory warg i skóry, zaburzenia limfoproliferacyjne i mięsak Kaposiego. Ryzyko wystąpienia nowotworu u chorych po HTX jest 7,1 razy większe w porównaniu z równowiekową populacją ogólną.

W populacji chorych po HTX rak płuca występuje istotnie częściej niż w populacji ogólnej czy po transplantacji innych narządów i obejmuje od 0,7% do 4,1% pacjentów. Czas od przeszczepienia do wystąpienia nowotworu wynosi według różnych autorów od 3 do 160 miesięcy. Średnie przeżycie wynosi 12 miesięcy w przypadku leczenia zachowawczego oraz 24 miesiące po leczeniu operacyjnym. Według Sobieszczańskiej-Małek i wsp. w Instytucie Kardiologii w Warszawie

w grupie 324 pacjentów po HTX stwierdzono występowanie nowotworu płuca u 3,4% pacjentów, co stanowiło 37,9% wszystkich nowotworów. We wnioskach podkreślano, że tak wysoki odsetek występujących nowotworów płuca był związany z niezaprzeszczeniem palenia tytoniu po HTX u większości pacjentów<sup>5</sup>. Potaris i wsp. w latach 1982–1999 retrospektywnie analizowali grupę 572 osób poddanych HTX pod względem występowania nowotworów. Średnia wieku obserwowanych wyniosła około 50 lat, uzależnienie od tytoniu powyżej 20 paczkolet przed przeszczepieniem stwierdzono u 324 chorych (57%). Raka płuca wykryto u 10 chorych, średni czas od przeszczepienia do rozpoznania wyniósł około 62 miesiące. We wszystkich przypadkach nowotworu płuca rozpoznano raka niedrobnokomórkowego zarówno we wczesnych, jak i późnych stopniach zaawansowania. Średni czas przeżycia wyniósł około 10 miesięcy, przy czym był znacząco dłuższy we wczesnych stopniach (około 28 miesięcy). Wszyscy chorzy po transplantacji otrzymali leczenie immunosupresyjne złożone z cyklosporyny, azatiopryny i kortykosteroidów. Przeprowadzona analiza wykazała, że w grupie chorych po HTX nowotwory układu chłonnego, rak płuca (17% – 10 spośród 58 pacjentów) oraz rak prostaty stanowią najczęstsze zachorowania. W prezentowanej analizie średnia częstość wykrywania raka płuca wyniosła 2,2/1000 rocznie i nie wykazano istotnych różnic pod względem częstości występowania raka płuca w porównaniu do populacji ogólnej<sup>6</sup>. Genebes i wsp. ocenili ryzyko raka płuc u 2831 pacjentów, którzy otrzymali przeszczepy narządów w szpitalu w Tuluzie od lutego 1984 roku do września 2006 roku. Dwudziestu czterech biorców (0,86%) rozwinęło raka płuca po przeszczepie (21 mężczyzn i 3 kobiety; mediana wieku 61,2 lat). Mediana czasu między przeszczepem a rozpoznaniem raka płuca wyniosła 6,6 roku. Następnie oceniano cechy demograficzne, czynniki ryzyka raka płuc oraz cechy raka i przeszczepu u chorych na raka płuca. Stwierdzono, że 10 nowotworów płuc wystąpiło po przeszczepie nerki (0,5%), 8 po przeszczepie wątroby (1,3%) i 6 po HTX (2,8%). Najczęstszymi typami zidentyfikowanych nowotworów były rak płaskonabłonkowy (46%) i gruczolakorak (37%). Zastosowane leczenie obejmowało radioterapię, chemioterapię, radiochemoterapię, 7 pacjentów było operowanych, 22 pacjentów było palaczami. Średnia liczba paczek na rok wynosiła 75,2 dla pacjentów po HTX, 40 dla biorców po przeszczepieniu wątroby i 28,5 u biorców po przeszczepieniu nerek<sup>10</sup>. Goldstein i wsp. w 16-letniej obserwacji 633 osób po HTX stwierdzili u 21 (3,3%) nowotwór *de novo*. Jednymi z najczęstszych nowotworów były nowotwory płuca lub opłucnej (1,1%). Średnia wieku w tej grupie wyniosła 51 lat, a średni czas od HTX do rozpoznania nowotworu płuca osiągnął około 36 miesięcy. Sześciu chorych podało w wywiadzie uzależnienie od tytoniu (ponad 41 paczkolet), pacjenci otrzymali paliatywną chemioterapię i/lub paliatywną radioterapię. Średni czas przeżycia w analizowanej grupie wyniósł około 17 miesięcy<sup>11,14</sup>. Wielu autorów podkreśla, że rodzaj i czas trwania immunosupresji ma istotny wpływ na ryzyko rozwoju nowotworu po przeszczepieniu narządu. Stosowanie leków z grupy inhibitorów kalcyneuryny (takrolimusu) zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów w porównaniu z azatiopryną, lekami antyproliferacyjnymi (np. mykofenolan mofetylu) i inhibitorami mTOR<sup>12,13,18</sup>.

## Diagnostyka

Uważa się, że w prewencji onkologicznej dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe, a także badanie RTG klatki piersiowej są łatwe do wykonania i przydatne w ocenie pacjentów po HTX oraz szczególnie ważne u chorych ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej *de novo* (tabela 1).



**Tabela 1.** Czynniki ryzyka rozwoju choroby nowotworowej u chorych po HTX<sup>15-17</sup>

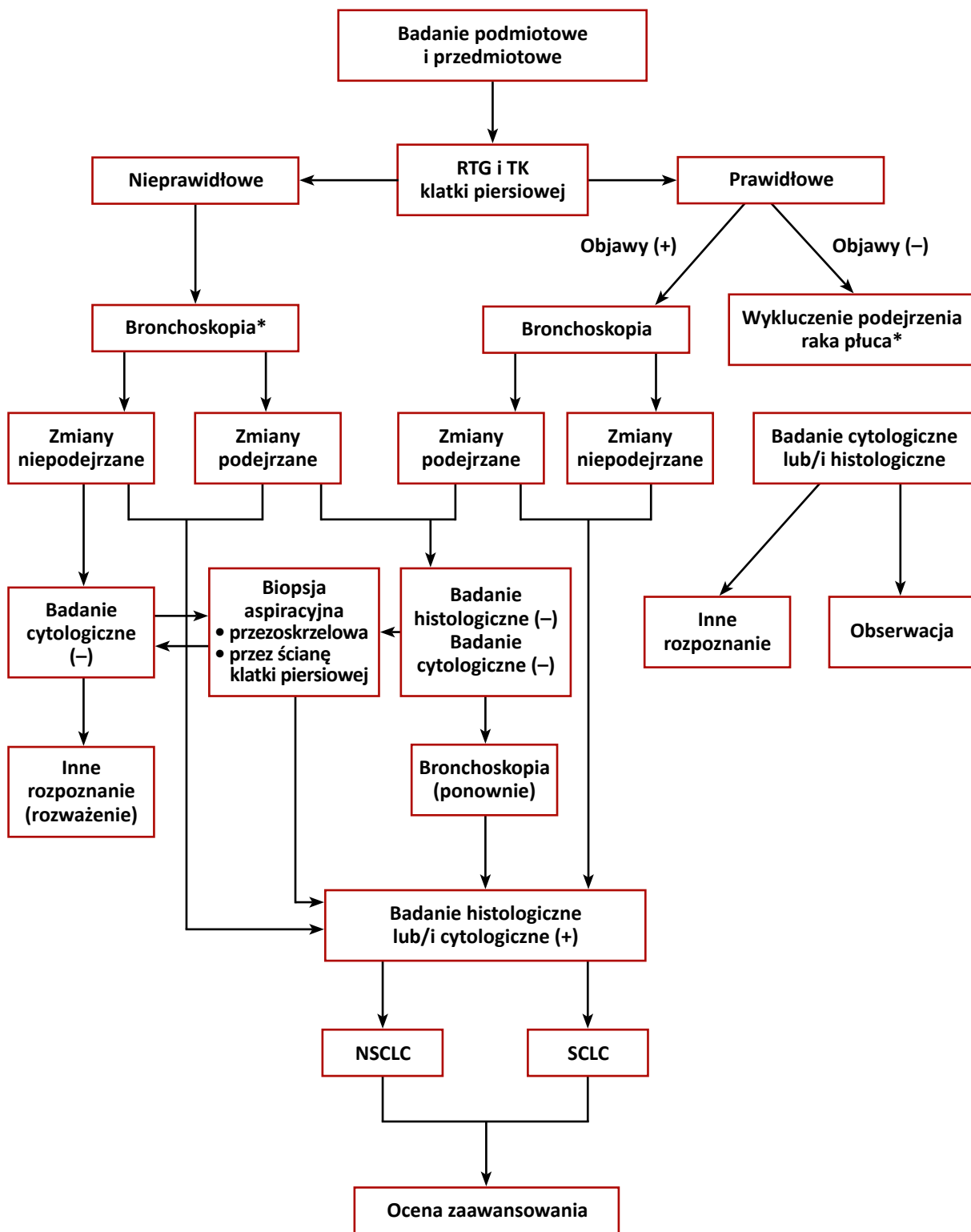
Czynne i bierne narażenie na dym tytoniowy
Rodzinne występowanie nowotworów
Ekspozycja na działanie szkodliwych czynników środowiskowych
Współistniejące choroby płuc przebiegające z włóknieniem lub rozedmą
Czas od HTX
Agresywność i długość stosowania immunosupresji

HTX (*heart transplantation*) – przeszczepienie serca

Objawy raka płuca w badaniu podmiotowym występują zwykle późno. W wywiadzie należy zwrócić szczególną uwagę na występowanie kaszlu, chrypki, duszności, krwiopłucia, bólu w klatce piersiowej. Objawom tym mogą towarzyszyć ogólne osłabienie, ubytek masy ciała, podwyższenie ciepłoty ciała, objawy zakrzepowego zapalenia żył i inne<sup>1,23</sup>. W rutynowym badaniu przedmiotowym osób z podejrzeniem raka płuca należy zwrócić uwagę na następujące nieprawidłowości: osłabienie szmeru pęcherzykowego, świsty nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy w nieprawidłowej lokalizacji, powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, objawy obecności płynu w jamie opłucnej, objawy obecności płynu w worku osierdziowym i naciekania mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, objawy zespołu żyły głównej górnej, powiększenie wątroby i inne. W trakcie okresowych kontroli w kardiologicznej poradni transplantacyjnej istotne znaczenie ma występowanie nieprawidłowości w badaniu EKG (np. zaburzenia rytmu) oraz w badaniu echokardiograficznym (płyn w worku osierdziowym, płyn w opłucnej). Postępowanie diagnostyczne obejmuje ustalenie rozpoznania i określenie stopnia zaawansowania raka płuca (rycina 1,2)<sup>1</sup>.

## Leczenie

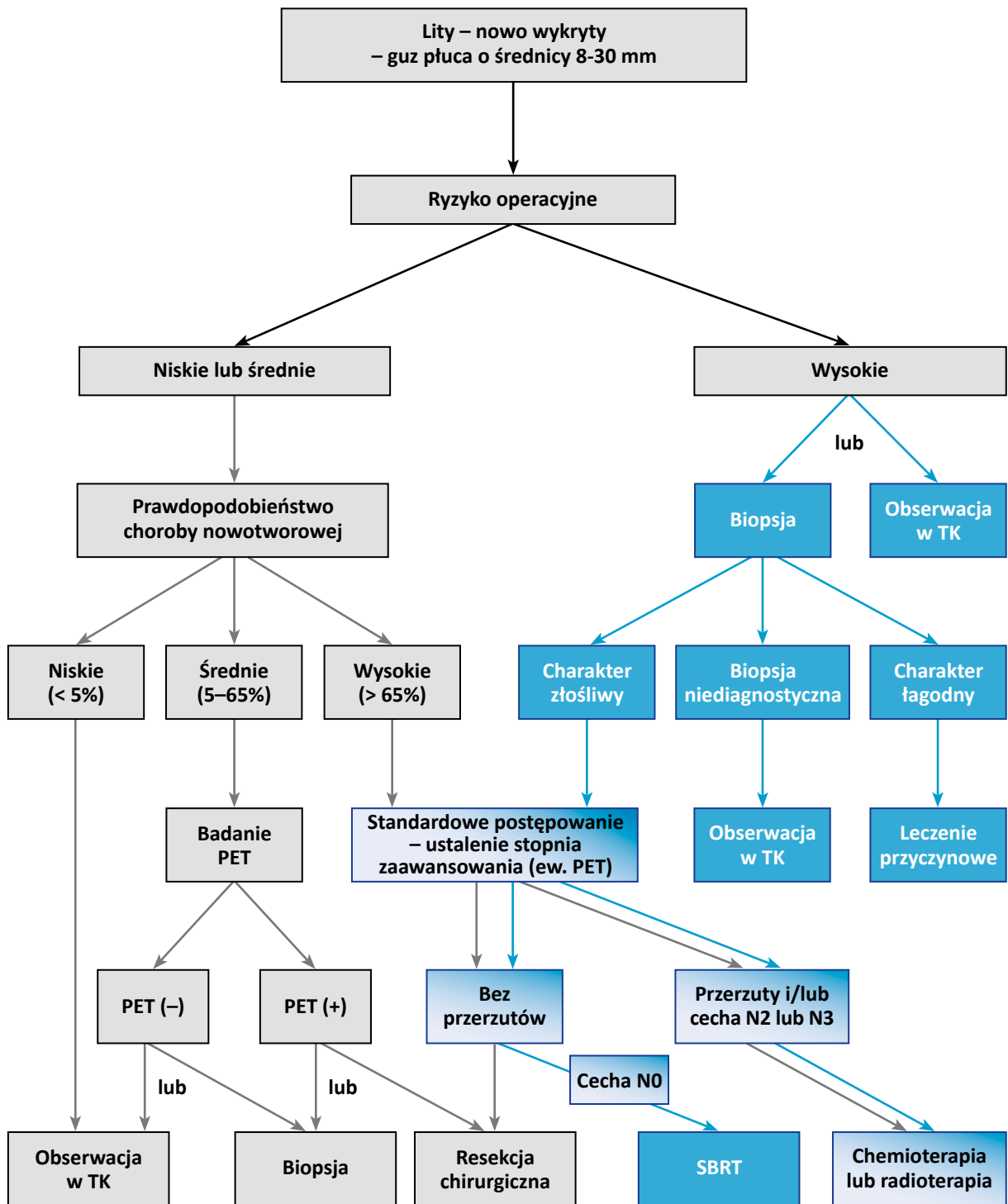
Programy wczesnego wykrywania, diagnostyki i leczenia raka płuca u pacjentów po przeszczepieniu serca powinny być realizowane przez wysoko-wielospecjalistyczne ośrodki dysponujące odpowiednim doświadczeniem<sup>12,22</sup>. Ogólne podejście do leczenia nowotworów złośliwych płuca w grupie pacjentów po HTX nie odbiega od konwencjonalnego leczenia pacjentów bez zaburzeń odporności. Wczesny etap choroby nowotworowej leczy się operacyjnie, następnie postępowanie obejmuje radioterapię, chemioterapię, leczenie systemowe i objawowe (rycina 3). W przeciwieństwie do chorych na inne nowotwory leczeniu raka płuca po HTX nie zawsze musi towarzyszyć modyfikacja w terapii immunosupresyjnej. Należy jednak zawsze rozważyć redukcję dawek, odstawienie lub konwersje niektórych leków immunosupresyjnych na podstawie stopnia zaawansowania nowotworu, potencjalnego wpływu stosowanych leków immunosupresyjnych na rozwój nowotworu, możliwości zastosowania chemoterapii oraz wystąpienia potencjalnych interakcji między lekami immunosupresyjnymi a przeciwnowotworowymi. Należy jednak pamiętać, że wpływ leczenia immunosupresyjnego na proces nowotworzenia jest złożony. Wywołuje ono upośledzenie odpowiedzi immunologicznej, może prowadzić do braku reakcji na powstające komórki nowotworowe oraz może mieć bezpośredni wpływ proonkogenny w przypadku niektórych leków. Stosowanie środków cytotoksycznych w leczeniu nowotworów u pacjentów po przeszczepie zostało opisane w niewielu przypadkach, należy więc wziąć pod uwagę teoretyczne ryzyko bezpośredniej cytotoksyczności, tj. uszkodzenie i utratę przeszczepu<sup>23-25</sup>.



\* W przypadku zmian zlokalizowanych w obwodowych częściach płuc w pierwszym etapie biopsja przez ścianę klatki piersiowej

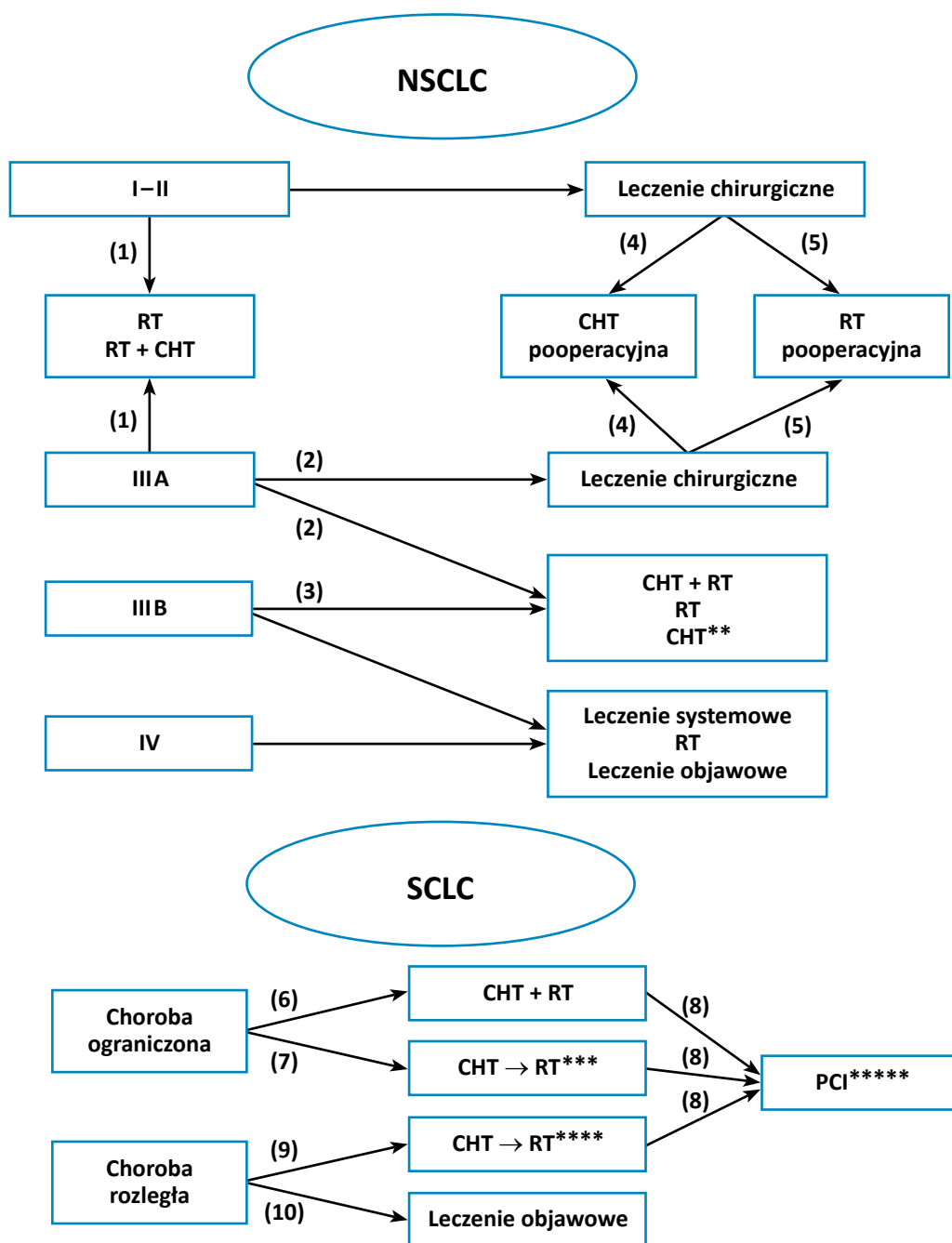
**Rycina 1.** Zasady postępowania diagnostycznego w raku płuca (na podstawie<sup>1</sup>).

NSCLC (*non-small cell lung cancer*) – niedrobnokomórkowy rak płuca, SCLC (*small cell lung cancer*) – drobnokomórkowy rak płuca



**Rycina 2.** Wytuczne postępowania w przypadku wykrycia litego guzka płuca o średnicy 8–30 mm (na podstawie<sup>1</sup>).

PET (*positron emission tomography*) – pozytonowa tomografia emisyjna; SBRT (*stereotactic body radiation therapy*) – radioterapia stereotaktyczna 1



\* Tylko w odniesieniu do chorych z obecnością komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym lub w przypadku niewiarygodnego określenia cechy pN2.

\*\* Tylko w odniesieniu do chorych w stopniu IIIB niekwalifikujących się do RT lub RCHT.

\*\*\* Tylko w odniesieniu do chorych z odpowiedzią na CHT.

\*\*\*\* Tylko w odniesieniu do wybranych chorych z odpowiedzią na CHT.

\*\*\*\*\* Tylko u chorych bez progresji w trakcie CHT/CHT + RT.

(1) – przeciwwskazania ogólne lub brak zgody na leczenie chirurgiczne;

(2) – pierwotna resekcja niemożliwa (możliwość zastosowania wstępnej CHT);

(3) – T4N2M0;

(4) – II–IIIA;

(5) – niedoszczętność resekcji lub niewiarygodna ocena cechy pN2;

(6) – stan sprawności 0–1, ubytek masy ciała < 10% wartości należnej, możliwość objęcia zmiany polem napromieniowania;

(7) – stan sprawności 2–3, ubytek masy ciała > 10% wartości należnej, niemożliwe objęcie zmiany polem napromieniowania;

(8) – u chorych z odpowiedzią po CHT lub RCHT;

(9) – stan sprawności 0–2 i nieobecność przeciwwskazań nieonkologicznych;

(10) – stan sprawności 3–4 i obecność przeciwwskazań nieonkologicznych.

### Rycina 3. Zasady leczenia pierwotnego chorych na raka płuca (na podstawie<sup>1</sup>).

NSCLC (*non-small cell lung cancer*) – niedrobnokomórkowy rak płuca, SCLC (*small cell lung cancer*) – drobnokomórkowy rak płuca, RT (*radiotherapy*) – radioterapia, CHT (*chemiotherapy*) – chemioterapia; CHT + RT – radiochemioterapia, PCI (*prophylactic cranial irradiation*) – elektryczne napromienianie mózgowia u chorych z odpowiedzią po RCHT lub CHT

## Podsumowanie

Wytyczne ISHLT zalecają wykonywanie biorcom przeszczepu serca badań przesiewowych w kierunku raka skóry, w tym edukację na temat środków zapobiegawczych oraz coroczne badania dermatologiczne. Rekomendacje dotyczące badań przesiewowych w kierunku nowotworów piersi, jelita grubego i prostaty oraz raka płuca dla populacji ogólnej powinny być również zalecane chorym po HTX. Dodatkowo zaleca się minimalizować dawki przewlekłej immunosupresji szczególnie u pacjentów z dużym ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej. Niektóre dane sugerują, że wyższy wiek biorcy przeszczepu jest ściśle związany ze zwiększonym ryzykiem śmierci z powodu infekcji i nowotworów złośliwych oraz jednocześnie wiąże się to ze zmniejszonym ryzykiem śmierci z powodu ostrego odrzucenia, waskulopatii i dysfunkcji graftu. Dlatego też zaleca się również oprócz redukcji dawek przewlekłej immunosupresji unikanie indukcji immunosupresji u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju nowotworu *de novo*.

Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu *de novo* u pacjentów po HTX, specjalna grupa lekarzy, w tym pulmonologów, onkologów, lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i ekspertów zdrowia publicznego, jak również kardiologów transplantacyjnych i immunologów klinicznych powinna sformułować zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku nowotworu w tej grupie pacjentów. Na podstawie Wytycznych Postępowania w Nowotworach Płuca i Opłucnej opublikowanych w 2019 roku większą wartość skринingową niż konwencjonalna rentgenografia płuc i badania cytologiczne płwociny ma badanie przesiewowe niskodawkową tomografią komputerową klatki piersiowej (LDCT, *low dose computed tomography*) w populacji ogólnej. Wydaje się, że zalecenie wykonywania okresowych corocznych badań LDCT u pacjentów po HTX może mieć również wpływ na poprawę rokowania. Ponadto w trakcie kwalifikacji potencjalnego biorcy przeszczepu serca może być uzasadnione rozważenie ryzyka rozwoju *de novo* nowotworu płuca u starszych pacjentów z wywiadem długoletniego palenia papierosów w kontekście kwalifikacji do terapii urzadzeniem wspomagającym lewą komorę jako terapią docelową.

## PIŚMIENNICTWO

1. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract.* 2019;15.
2. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult heart transplantation report—2018; Focus Theme: Multior-gan Transplantation. *J Heart Lung Trans.* 2018;37:1155–1168.
3. ISHLT Adult Heart Transplantation Statistics. 2018. Available from: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>.
4. Zakliczyński M, Sobieszcańska-Małek M, Przybyłowski P. Długotrwała opieka nad biorcą serca. Specyfika leczenia immunosupresyjnego i leczenia powikłań transplantologia kliniczna przeszczepy narządowe. Termedia 2015.
5. Sobieszcańska-Małek M, Komuda K, Piotrowska M, et al. Incidence of malignancies in cardiac allograft recipients – a single-center experience. *Ann Transplant.* 2013;18:88–94.
6. Crespo-Leiro MG, Villa-Arranz A, Manito-Lorite N, et al. Lung cancer after heart transplantation: results from a large multicenter registry. *Am J Transplant.* 2011;11:1035–1040.
7. Mohammadi S, Bonnet N, Leprince P, et al. Long-term survival of heart transplant recipients with lung cancer: the role of chest computed tomography screening. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;55:438–441.
8. Potaris K, Radovancevic B, Thomas CD, et al. Lung cancer after heart transplantation: a 17-year experience. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:980–983.
9. Płuzański A, Badurak P, Krzakowski M. Nowotwory po przeszczepieniu narządów. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2010;6:53–61.
10. Génèbès C, Brouchet L, Kamar N, et al. Characteristics of thoracic malignancies that occur after solid-organ transplantation. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1789–1795.
11. Goldstein DJ, Williams DL, Oz MC, et al. De novo solid malignancies after cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:1783–1789.

12. Wojtyś M, Janowski H, Wójcik J, Kubisa B, Pieróg J, Grodzki T. Leczenie operacyjne nowotworów płuc u biorców przeszczepów narządów litych [Surgical treatment of malignant lung tumors in solid organ recipients]. *Pneumonol Alergol Pol.* 2012;80:343–348.
13. Higgins RS, Brown RN, Chang PP. A multi-institutional study of malignancies after heart transplantation and a comparison with the general United States population. *Heart Lung Transplant.* 2014;33:478–485.
14. Goldstein DJ, Austin JH, Zuech N. Carcinoma of the lung after heart transplantation. *Transplantation.* 1996;62:772–775.
15. Rinaldi M1, Pellegrini C, D'Armini AM. Neoplastic disease after heart transplantation: single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19:696–701.
16. Anyanwu AC, Townsend R, Banner R. Primary lung carcinoma after heart or lung transplantation: Management and outcome *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:1190–1197.
17. Kimura Y, Yanase M, Mochizuki H, et al. De novo malignancy in heart transplant recipients: A single center experience in Japan. *J Cardiol.* 2019;73:255–261.
18. Johnson WM, Baldursson O, Gross TJ. Double jeopardy: lung cancer after cardiac transplantation. *Chest.* 1998;113:1720–1723.
19. Jaramillo N, Segovia J, Gómez-Bueno M, et al. Characteristics of patients with survival longer than 20 years following heart transplantation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013;66:797–802.
20. Jäämaa-Holmberg S, Salmela B, Lemström K, et al. Cancer incidence and mortality after heart transplantation – A population-based national cohort study. *Acta Oncol.* 2019;58:859–863.
21. Katabathina VS, Menias CO, Tammiseti VS, et al. Malignancy after solid organ transplantation: Comprehensive Imaging Review. *Radiographics.* 2016;36:1390–1407.
22. Debska-Ślizień A, Lizakowski S, Imko-Walczyk B. Choroba nowotworowa po przeszczepie narządów unaczynionych. *Transplantologia kliniczna przeszczepy narządowe.* Termedia, 2017.
23. Rzyman W, Didkowska J, Dziedzic R, et al. Wytyczne i zalecenia zespołu ekspertów dotyczące wykrywania wczesnego raka płuca w Polsce. *Adv Respir Med.* 2018.
24. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2011;306:1891–1901.
25. Joun Ch, Stehlik J, Wilk A, et al. Temporal trends of de novo malignancy development after heart transplantation. *Am Coll Cardiol.* 2018;71:40–49.

# Najczęstsze problemy kardiologiczne u chorych po przeszczepieniu płuc

Marcin Maruszewski, Sławomir Żegleń, Wojciech Karolak,  
Jacek Wojarski

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Najczęstsze problemy kardiologiczne u chorych po przeszczepieniu płuc są związane z chorobami układu sercowo-naczyniowego, zarówno w okresie wczesnym, jak i odległym po transplantacji, takimi jak: choroba niedokrwienna serca i miażdżyca tętnic, zakrzepica żylna, zatorowość płucna, nadciśnienie tętnicze, arytmie, zaburzenia gospodarki lipidowej
- Powikłania sercowo-naczyniowe u biorców płuc należy rozpoznawać i leczyć zgodnie ze standardami kardiologicznymi
- Pacjenci ze współtowarzyszącą zaawansowaną niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory powinni być kwalifikowani do jednoczasowego przeszczepienia serca i płuc

Najczęściej stosowane, rozpowszechnione i dostępne w powszechnej praktyce klinicznej skale ryzyka i powikłań sercowo-naczyniowych, takie jak skala CHA2DS2-VASc, kalkulator 10-letniego ryzyka wieńcowego według skali Framingham, EuroSCORE, ocena prawdopodobieństwa klinicznego zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*) według skali Wellsa oraz skala HAS-BLED nie uwzględniają upośledzenia funkcji układu oddechowego ani tym bardziej stanu po przeszczepieniu płuc lub przewlekłego przyjmowania leków immunosupresyjnych jako czynników ryzyka wystąpienia powikłań lub problemów kardiologicznych u chorych po przeszczepieniu płuc.

Powikłania sercowo-naczyniowe u biorców płuc należy rozpoznawać i leczyć zgodnie ze standardami kardiologicznymi. Trudności diagnostyczne mogą wynikać z tego, że wiele patologii w układzie sercowo-naczyniowym istniało przed przeszczepieniem, jak np. nieprawidłowy zapis elektrokardiograficzny. Dodatkowo diagnostyka nieinwazyjna choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*) w tej grupie chorych może być ograniczona w populacji chorych ze względu na zmniejszoną czułość i swoistość, a metody inwazyjne również mogą być obciążone ograniczeniami. Decyzje o leczeniu, w tym inwazyjnym, powinny być podejmowane w zespole wielodyscyplinarnym i uwzględniać stan po przeszczepieniu płuc. Stosując leki kardiologiczne, w tym hipotensyjne lub statyny, należy pamiętać o dostosowaniu dawki do funkcji nerek, podawać je

zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego i uwzględnić możliwe interakcje z lekami immunosupresyjnymi, w szczególności z inhibitorami kalcyneuryny.

Choroby sercowo-naczyniowe (CVD, *cardiovascular diseases*) rzadko są przyczyną choroby i śmiertelności pacjentów po przeszczepie płuc, powodowanymi w znacznej mierze częstymi powikłaniami związanymi z występowaniem infekcji i przewlekłego uszkodzenia graftu<sup>1,2</sup>.

Z uwagi na podwyższone ryzyko wystąpienia okołoperacyjnego zawału serca (MI, *myocardial infarction*) u potencjalnych biorców płuc należy jeszcze przed podjęciem decyzji o kwalifikacji biorcy do transplantacji wykluczyć zaawansowaną chorobę niedokrwienną serca. W innym przypadku może być wskazane wykonanie angioplastyki wieńcowej lub pomostowania aortalno-wieńcowego w okresie okołotransplantacyjnym. Pacjenci ze współtowarzyszącą zaawansowaną niewydolnością serca (HF, *heart failure*) powinni być kwalifikowani do jednoczasowego przeszczepienia serca (HTX, *heart transplantation*) i płuc. HF przyczynia się do 9% zgonów w pierwszych 90 dniach po transplantacji płuc i jest trzecią najczęstszą przyczyną śmierci, po zakażeniach oraz pierwotnej niewydolności płuc po przeszczepieniu. W przebiegu długotrwałej przebudowy łożyska płucnego na podłożu przewlekłego niedotlenienia u wielu kandydatów do transplantacji płuc rozpoznaje się nadciśnienie płucne, któremu towarzyszy powiększenie prawej komory serca i upośledzenie jej czynności. Wykazano, że przeszczep pojedynczego płuca wystarczająco poprawia warunki hemodynamiczne w łożysku płucnym, prowadząc do normalizacji wskaźników objętościowych prawej komory serca. W związku z tym, że prawa komora serca ma zdolność do poprawy funkcjonowania po przeszczepieniu płuca, rozpoznanie *cor pulmonale* nie stanowi przeciwwskazania do transplantacji płuc.

O strategii stosowania katecholamin we wczesnym okresie po transplantacji płuc decydują informacje uzyskane z monitorowania parametrów hemodynamicznych przy użyciu cewnika Swana-Ganza. Spośród dostępnych leków o silnym działaniu hemodynamicznym noradrenalinę stosuje się do utrzymania średniego ciśnienia tętniczego powyżej 70 mmHg, a milrinon przy wysokich ciśnieniach w tętnicy płucnej i dysfunkcji prawej komory serca. Poprawa i stabilizacja stanu hemodynamicznego umożliwiają redukcję wsparcia lekami inotropowymi<sup>1</sup>.

Kluczowym elementem wczesnej opieki pooperacyjnej jest utrzymywanie ujemnego bilansu płynów w zakresie krystaloidów: od -1500 ml w pierwszych do -500 ml w kolejnych dobach pooperacyjnych, gdyż nadmierna podaż płynów jest niebezpieczna i może spowodować obrzęk śródmiąższu płucnego. Użytecznym wskaźnikiem stanu odwodnienia i utrzymywania tzw. suchego płuca jest kontrola osmolalności, która powinna mieć wartość powyżej 300 mOsm/kg H<sub>2</sub>O, oraz obraz radiologiczny. Często stosuje się wlew ciągły furosemidu, gdyż dawki frakcjonowane mogą powodować destabilizację hemodynamiczną pacjenta (tachykardię, obniżenie ciśnienia tętniczego). Od chwili przekazania na salę operacyjną pacjent ma założony cewnik do pęcherza moczowego. Monitoruje się diurezę godzinową oraz objętość drenowanej wydzieliny z jam opłucnowych przez założone w trakcie operacji dreny, które utrzymuje się do czasu, aż objętość wydzieliny nie będzie przekraczała 100 ml w ciągu doby. Całodobowy kompleksowy bilans uwzględnia szczegółową ocenę gospodarki płynowej, z rozdziałem na koloidy i krystaloidy. Do wypełnienia łożyska naczyniowego używa się głównie koloidów (5- i 20-procentowe roztwory albumin, voluven, tetraspan); w kolejnych dobach dołącza się wlew ciągły 20–30 ml/h krystaloidu przy stałej kontroli ujemnego bilansu.

Wszyscy pacjenci otrzymują podskórną profilaktyczną dawkę heparyn drobnocząsteczkowych do chwili pełnego uruchomienia i samodzielnego poruszania się celem profilaktyki zakrzepicy żył głębokich i PE. Należy podkreślić, że częstość występowania PE po przeszczepie płuc jest szczególnie wysoka<sup>1</sup>.

Niedokrwistość jest często występującym stanem u pacjentów po przeszczepieniu płuc. We wczesnym okresie potransplantacyjnym w diagnostyce różnicowej anemii należy uwzględnić utratę krwi związaną z zabiegiem operacyjnym oraz koniecznością częstych pobrań krwi do badań



laboratoryjnych. U starszych biorców płuc częściej występuje niedobór żelaza. W późniejszym okresie po transplantacji do najczęstszych przyczyn anemii należą: nieprawidłowa utrata krwi (hemoliza, krwawienie z przewodu pokarmowego), niewystarczająca produkcja krwi spowodowana przez leki hamujące czynność szpiku kostnego (mielosupresja), niedobory witamin i minerałów koniecznych do prawidłowej erytropoezy, a także przez inne choroby (np. nowotwory i infekcje) – niedokrwistość chorób przewlekłych<sup>1,2</sup>.

Diagnostyka różnicowa powikłań we wczesnym okresie po przeszczepie płuc obejmuje przede wszystkim uszkodzenie poreperfuzyjne, infekcje oraz odrzucanie przeszczepu<sup>1</sup>.

Należy zwrócić szczególną uwagę na objawy, które mogą występować w związku z odrzucaniem przeszczepionego narządu, które w przypadku odrzucania przeszczepionych płuc mogą maskować objawy HF: narastająca duszność, zmniejszenie tolerancji wysiłku, senność, osłabienie, nagły przyrost masy ciała związany z retencją wody w organizmie, skrócenie i spłycenie oddechu, spadek saturacji. Kontrolowanie parametrów życiowych pacjenta po transplantacji płuc opiera się w dużym stopniu na wartościach saturacji i gazometrii krwi tętniczej, częstości rytmu serca i ciśnienia tętniczego, a we wczesnym okresie po transplantacji także wartości pomiaru rzutu serca oraz tętniczego ciśnienia płucnego przy użyciu cewnika Swana-Ganza. Ważnym elementem w ocenie stanu pacjenta jest pomiar ośrodkowego ciśnienia żylnego, które obrazuje stan wypełnienia łóżyska naczyniowego<sup>3</sup>.

Standardowy schemat immunosupresji po przeszczepieniu płuc uwzględnia zastosowanie inhibitora kalcyneuryny wraz z lekiem antyproliferacyjnym oraz glikokortykosteroidem. Do każdego schematu immunosupresji można stosować leczenie indukcyjne (przeciwciała poliklonalne lub anti-CD25)<sup>4,5</sup>.

Stosowanie leków immunosupresyjnych jest związane z działaniami niepożądanymi, takimi jak: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz zwiększenie masy ciała<sup>6</sup>.

Glikokortykosteroidy (metylprednizolon, prednizon, prednizolon) hamując produkcję cytokin uczestniczących w aktywacji komórek, mogą powodować hiperlipidemię i nadciśnienie tętnicze. Stosowanie inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna A, takrolimus) również może powodować zaburzenia gospodarki lipidowej i nadciśnienie tętnicze. Hiperlipidemia może być również spowodowana stosowaniem inhibitorów mTOR (sirolimus, ewerolimus).

Zamianę podstawowego leku immunosupresyjnego na inny przeprowadza się w przypadku utraty skuteczności dotychczasowego leczenia lub pojawienia się istotnych działań niepożądanych. Modyfikacja immunosupresji powinna uwzględniać czynność przeszczepu oraz występowanie powikłań u biorcy (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwiennej serca, hiperlipidemia, infekcje, nowotwory). Przy zmianie leczenia zawsze należy przeprowadzić bilans zagrożeń i korzyści wynikających z modyfikacji terapii.

Ponadto należy dążyć do indywidualizacji leczenia immunosupresyjnego. Wybierając konkretne leczenie skojarzone, bierze się pod uwagę: stopień zgodności tkankowej, zaburzenia metaboliczne u biorcy, czynniki ryzyka dawcy narządu i ryzyko wystąpienia swoistych powikłań<sup>4</sup>.

Leczenie immunosupresyjne może prowadzić do wzrostu ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, zwłaszcza udarów mózgu i choroby niedokrwiennej serca, co jak wskazano we wstępie do niniejszego rozdziału, nie zostało dotychczas uwzględnione w dostępnych stosowanych skalach ryzyka. Z tego powodu większość pacjentów po przeszczepieniu płuc wymaga stosowania leków obniżających ciśnienie tętnicze i stężenie lipidów<sup>6</sup>.

Dyslipidemie występują często jako działanie niepożądane leków immunosupresyjnych. Intensywność leczenia hipolipemizującego powinna być uzależniona od profilu ryzyka sercowo-naczyniowego każdego pacjenta<sup>1,2</sup>. Zaleca się rozważenie leczenia hipolipemizującego u większości pacjentów po przeszczepieniu płuc, zwłaszcza jeżeli występują u nich inne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takie jak: nadciśnienie, cukrzyca, przebyty MI. Preferowane jest

stosowanie leków z grupy statyn, ze względu na udowodniony korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe w populacji ogólnej. Należy jednak pamiętać, że u pacjentów z niewydolnością nerek leczenie rozpoczyna się od mniejszych dawek, a także o możliwej interakcji pomiędzy cyklosporyną a niektórymi statynami.

W diecie po transplantacji płuc należy ograniczyć ilość soli, unikać tłuszczów zwierzęcych i cukrów prostych. Zaburzenia gospodarki lipidowej pod postacią hipercholesterolemii i/lub triglicerydemii występują u większości pacjentów po przeszczepieniu płuc.

Szczególną wagę należy przywiązywać do regularnego wysiłku fizycznego, dostosowanego do możliwości pacjenta. Zalecane jest wykonywanie umiarkowanego wysiłku fizycznego (np. spacer, jazda na rowerze, pływanie) co najmniej przez 150 minut w ciągu tygodnia. Zwiększenie intensywności i wydłużenie czasu trwania wysiłku zwiększa korzyści zdrowotne<sup>6</sup>.

W przypadku występowania zaburzeń rytmu serca nie stosuje się amiodaronu. Typowe postępowanie obejmuje: wlew dożylny magnezu, polfenon w dawce 100–200 mg na dobę doustnie i bisoprolol 1,25–5 mg na dobę<sup>1</sup>. W przypadku rozpoznania migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) przed transplantacją można rozważyć jednoczesowe wykonanie epikardialnej ablacji AF podczas zabiegu transplantacji płuc, co powinno pozwolić na izolację elektryczną obszarów w sercu odpowiedzialnych za arytmie. Dostępne są różne systemy do ablacji chirurgicznej AF; najczęściej stosowane są metody cieplne (oparte na niskich temperaturach, czyli krioablacje), z użyciem prądu częstotliwości radiowej (*radiofrequency*) w układzie bipolarnym. Skuteczność izolacji czy wytworzenie tych blizn na bijącym sercu (co jest wyzwaniem technologicznym dla niektórych systemów) jest wysoka.

## PIŚMIENNICTWO

1. Maruszewski M, Żegleń S, Wojarski J i wsp. Przeszczepianie płuc. Pielęgniarstwo transplantacyjne. Ars Nova, 2014.
2. Wojarski J, Żegleń S, Ochman M. Opieka długoterminowa nad chorym po przeszczepie płuc. Transplantologia kliniczna. Przeszczepy narządowe. Termedia, 2015;41.
3. Maruszewski M, Żegleń S, Wojarski J i wsp. Przeszczepianie płuc. Medycyna transplantacyjna dla pielęgniarek. PZWL, 2017.
4. Durlak M. Leczenie immunosupresyjne. Pielęgniarstwo transplantacyjne. Ars Nova, 2014;7.
5. Różański J, Parulski A, Kołsut P. Przeszczepianie serca. Medycyna transplantacyjna dla pielęgniarek. PZWL, 2017.
6. Ciszek M. Zasady opieki długoterminowej nad biorcą przeszczepu. Medycyna transplantacyjna dla pielęgniarek. PZWL, 2017.

# Przeszczepienie serca i płuc

Jacek Wojarski, Monika Łącka, Marcin Maruszewski,  
Wojciech Karolak, Sławomir Żegleń

## GŁÓWNE PRZESŁANIA

- Równoczesne przeszczepienie serca i płuc należy do rzadko wykonywanych zabiegów
- Najczęstsze wskazania do przeszczepienia serca i płuc u dorosłych stanowią: nadciśnienie płucne (37,7%), idiopatyczne nadciśnienie płucne (29,5%), mukowiscydoza (14,2%) oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc (4,5%)
- Przeżycie po roku, 5 i 15 latach od przeszczepienia serca i płuc jest gorsze niż po przeszczepieniu jedynie serca i wynosi odpowiednio: 65%, 50% i 27%
- U pacjentów, którzy przeżyją pierwszy rok po przeszczepie, warunkowa mediana przeżycia wynosi 11,2 lat
- Najczęstsze przyczyny zgonów w pierwszym roku po przeszczepieniu serca i płuc to infekcje (24,8%), pierwotna niewydolność przeszczepu (24,5%) i powikłania techniczne (14,8%), natomiast po upływie roku od przeszczepienia: infekcje (24%), zarostowe zapalenie oskrzeli (21,9%) i późna niewydolność graftu (15,3%)
- Ze względu na duże ryzyko okołoperacyjne, wysokie koszty związane z procedurą oraz bardzo ograniczoną ilość dostępnych narządów każdego potencjalnego biorcę przeszczepu serca i płuc należy kwalifikować indywidualnie z zachowaniem szczególnej ostrożności

## Wprowadzenie

Przeszczepianie płuc i serca jest uznaną metodą leczenia skrajnej niewydolności obu tych narządów prowadzących do złego rokowania. Pierwsza udana operacja tego typu została wykonana przez Bruce'a Reitza w 1981 roku w Szpitalu Uniwersyteckim Stanforda. Pacjentką była wówczas 45-letnia kobieta obciążona pierwotnym nadciśnieniem płucnym (PAH, *primary arterial hypertension*). Od tego wydarzenia do dziś wykonano około 4000 takich zabiegów<sup>1,2</sup>. Operacje te pomimo upływu niemal 40 lat od wdrożenia procedury pozostają rzadkie, według danych Międzynarodowego Towarzystwa Transplantacji Serca i Płuc (ISHLT, *International Society of Heart and Lung*

*Transplantation*) wykonuje się jedynie 4 równoczesne przeszczepienia serca i płuc na 1000 wykonanych przeszczepień płuc. Aktualnie średnio wykonuje się około 50 takich zabiegów w 118 ośrodkach na całym świecie. Równocześnie aż 67 z ośrodków, w których wykonywane są powyższe zabiegi, raportuje tylko 1 procedurę rocznie<sup>3</sup>.

## Wskazania i kwalifikacja biorcy narządów

Kryteria kwalifikacji biorcy zmieniają się w czasie i różnią się pomiędzy poszczególnymi ośrodkami w zależności od doświadczenia. Za graniczny wiek biorcy w większości ośrodków uznaje się 50–55 lat. Przeciwwskazania do kwalifikacji biorcy płuc i serca w praktyce klinicznej stanowią sumę przeciwwskazań do transplantacji płuc lub serca. Ze względu na duże ryzyko okołoperacyjne, wysokie koszty związane z procedurą oraz bardzo ograniczoną ilość dostępnych narządów każdego potencjalnego biorcę należy kwalifikować, dokonując oceny indywidualnej z zachowaniem zwiększonej ostrożności<sup>4</sup>.

## Wskazania

Niewydolność serca i płuc może być spowodowana przez:

- pierwotną chorobę serca, która prowadzi do niewydolności płuc,
- pierwotną chorobę płuc prowadzącą do niewydolności serca,
- chorobę systemową prowadzącą do jednoczesnej niewydolności serca oraz płuc.

W odniesieniu do chorób serca mogących doprowadzić ostatecznie do konieczności przeszczepienia serca i płuc zamiast tylko serca najczęstszą i właściwie jedyną patologią jest wytworzenie się w łożysku naczyniowym płuc utrwalonego nadciśnienia płucnego (PH, *primary hypertension*). Pierwotne choroby serca właściwie nie mają lub mają bardzo niewielki wpływ na sprawność mięszu płucnego i zdolności pęcherzyka płucnego do prowadzenia wymiany gazowej, z wyjątkiem kardiogenego obrzęku płuc. Jak wspomniano, zasadniczą patologią jest zaporowe PH prowadzące wtórnie do niewydolności prawokomorowej i uniemożliwiające podjęcia leczenia jedynie poprzez izolowany przeszczep serca (HTX, *heart transplantation*), dlatego wówczas konieczne staje się przeszczepienie obu tych narządów.

Najczęstsze wskazania do przeszczepienia serca i płuc u dorosłych stanowi PH (37,7%) oraz idiopatyczne PH (29,5%), mukowiscydoza (14,2%) oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) – 4,5%<sup>5</sup>. Wskazania do przeszczepienia serca i płuc u dzieci najczęściej obejmują PH (34%) mukowiscydozę (28%) oraz idiopatyczne PH (27%)<sup>2</sup>. Powyższe proporcje ulegają ciągłej zmianie. W przypadku PH ma to bezpośredni związek z coraz doskonalszymi metodami farmakologicznego leczenia PH, co prowadzi do zastępowania przeszczepienia serca i płuc przez obustronne przeszczepienie płuc. Również w przypadku mukowiscydozy obecnie niemal wszystkie przeszczepienia dotyczą jedynie płuc. Jednocześnie obserwuje się wzrost wykonywanych przeszczepień spowodowanych innymi przyczynami<sup>6–8</sup>.

## Przeciwwskazania

Do bezwzględnych przeciwwskazań do zakwalifikowania pacjenta jako potencjalnego biorcy narządów należą:

- aktywna choroba nowotworowa lub stwierdzenie procesu nowotworowego w ostatnich pięciu latach,

- nadużywanie środków odurzających,
- niekontrolowane lub źle kontrolowane farmakologicznie choroby psychiczne,
- przesłanki świadczące o braku współpracy pacjenta w okresie pooperacyjnym,
- brak wsparcia rodziny lub osób bliskich,
- złe warunki bytowe pacjenta, bezdomność,
- zaawansowany wiek,
- choroby towarzyszące,
- infekcja, aktywne zakażenie *Mycobacterium tuberculosis*,
- otyłość II i III stopnia,
- niewydolność innych narządów,
- deformacje w obrębie klatki piersiowej i kręgosłupa mogące prowadzić do pooperacyjnej restrykcji,
- brak zgody pacjenta na leczenie.

Do względnych przeciwwskazań zaliczamy:

- otyłość I stopnia,
- niedożywienie lub wyniszczenie,
- zaawansowana osteoporoza,
- wcześniejsze zabiegi operacyjne w obrębie klatki piersiowej,
- infekcja HBV, HCV, HIV,
- infekcja *Mycobacterium abscessus*, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli*, jeśli była przedoperacyjnie leczona z dobrym efektem i istnieją przesłanki, że będzie ona z sukcesem kontrolowana pooperacyjnie.

Jednocześnie należy pamiętać, że kryterium wieku (zwłaszcza, gdy oceniany wiek biologiczny pacjenta jest niższy od metrykalnego) oraz chorób towarzyszących, którymi obciążony jest pacjent według najnowszych wytycznych należy rozpatrywać indywidualnie. Dotyczy to przede wszystkim aspektu obecności w wywiadzie wcześniejszych zabiegów operacyjnych w obrębie klatki piersiowej, który jest bardzo różnie rozpatrywany w zależności od doświadczenia ośrodka w wykonywaniu reoperacji w innych wskazaniach, jak i możliwościami danego ośrodka do tworzenia zespołów różnych specjalności biorących wspólnie udział w procedurze<sup>5,9</sup>.

## Dobór dawcy narządów

W przypadku wyboru dawcy narządów należy indywidualnie oceniać funkcje serca i płuc.

### Serce

Aktualnie za graniczny wiek dawcy przyjmuje się 60 lat. Jednocześnie w wybranych przypadkach rozpatrywani są również dawcy starsi. Konieczność zastosowania leków obkurczających naczynia (wazopresory), jak i niewielkich dawek leków inotropowych celem stabilizacji stanu hemodynamicznego dawcy nie stanowi przeciwwskazania do przeszczepienia serca i płuc. Do właściwej oceny funkcji narządu musimy dysponować danymi o dawkach i rodzaju stosowanych leków inotropowych, długości okresu ich stosowania oraz wartości ciśnienia tętniczego krwi. Należy uwzględnić mechanizm oraz okoliczności śmierci dawcy, zwłaszcza potencjalny uraz klatki piersiowej lub prowadzoną resuscytację krążeniowo-oddechową, która mogła spowodować uszkodzenie mięśnia sercowego. W historii choroby dawcy należy wykluczyć choroby układu sercowo-naczyniowego, takie jak: choroba niedokrwienna serca, przebyty zawał mięśnia sercowego, ciężkie nadciśnienie tętnicze z towarzyszącym istotnym przerostem mięśnia sercowego. W ostatniej dekadzie w związku

z rozwojem dostępności do tej metody u dawców powyżej 50. roku życia badaniem bardzo pożądanym, a właściwie wręcz standardem jest koronarografia. Jeśli jest ona niedostępna, to pomocnym narzędziem, zwłaszcza u starszych dawców, jest bezpośrednie badanie palpacyjne naczyń wieńcowych podczas pobrania narządów celem oceny obecności blaszek miażdżycowych w ich obrębie. Badanie EKG pozostaje wciąż obowiązkowym i bardzo ważnym badaniem w ocenie przesiewowej serca dawcy, podobnie jak badanie echokardiograficzne, które z uwagi na dostępność i nieinwazyjność jest złotym standardem w ocenie funkcji serca dawcy. Cewnikowanie serca z użyciem cewnika Swan-Ganza jest wciąż praktykowane przez wiele ośrodków, ponieważ pozwala bardzo precyzyjnie określić systemowy opór naczyniowy (SVR, *systemic vascular resistance*), który stanowi parametr kluczowy dla określenia obciążenia następczego serca (*afterload*). Dopasowanie grupy krwi, wzrostu oraz wagi dawcy i biorcy jest również kluczowe, chociaż dopuszcza się maksymalnie 20-procentową różnicę wzrostu.

## **Płuca**

Ocenia się historię choroby dawcy pod kątem występowania chorób płuc, palenia papierosów, przebytej infekcji CMV, EBV oraz toksoplazmozy. Należy wziąć pod uwagę mechanizm śmierci dawcy, w tym możliwość zachłyśnięcia, podtopienia, urazu klatki piersiowej lub resuscytację krążeniowo-oddechową oraz długość stosowanej u dawcy respiratoroterapii. Kryteria zakwalifikowania dawcy obejmują: prawidłowy obraz RTG klatki piersiowej oraz, w zależności od możliwości technicznych ośrodka, tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej, jak również ocenę bronchofiberoskopową celem wykluczenia ognisk stłuczenia, niedokrwienia, infekcji i procesu nowotworowego. W zależności od praktyki danego ośrodka stosuje się ujednoczone ustawienia respiratoroterapii i ocenia uzyskaną w wyniku tych działań gazometrię z pobraną próbką krwi tętnicznej oraz z żył płucnych podczas pobrania narządów. Najważniejszym parametrem określającym sprawność płuc dla dyfuzji gazów jest ciśnienie parcjalne tlenu – pO<sub>2</sub>. Wartość pO<sub>2</sub> jest oceniana po 10 minutach wentylacji 100-procentowym tlenem przy wystandaryzowanych parametrach wentylacji: liczba oddechów = 14–16/min, objętość oddechowa (TV, *tidal volume*) = 7–8 ml/kg m.c., dodatnie ciśnienie końcowo-wydechowe (PEEP, *positive end expiratory pressure*) = 5 cm słupa wody. Bezpośrednio przed zabiegiem pobrania płuc dawcy chirurg wykonuje bronchoskopię celem oceny drzewa oskrzelowego (obecność wydzieliny ropnej, treści pokarmowej, ciała obcego, ocena prawidłowości ukrwienia i ewentualnych uszkodzeń). W trakcie zabiegu pobrania ocenia się narząd makroskopowo i palpacyjnie przed oraz po podaniu pneumoplegii, a także we współpracy z anestezyjologiem upowietrznia się niedodmowe obszary płuc. Potencjalnego dawcę i biorcę dobiera się pod względem zgodności głównej grupy krwi, wagi i wzrostu<sup>10</sup>.

Maksymalny okres zimnego niedokrwienia serca wynosi od czterech do sześciu godzin, choć w praktyce przekraczanie czasu czterech godzin jest bardzo rzadkie, natomiast w przypadku płuc jest to sześć do dziesięciu godzin. Widać zatem wyraźnie, że narządem limitującym czasowo koordynację oraz czas rozpoczęcia i wykonania zabiegu operacyjnego jest narząd bardziej wrażliwy na niedokrwienie, jakim jest serce<sup>11</sup>.

## **Technika wykonania zabiegu operacyjnego**

Przeszczepienie serca i płuc dzieli się na trzy etapy będące trzema niezależnymi zabiegami operacyjnymi, na które składają się:

- pobranie narządów od dawcy,
- wszczepienie serca i płuc biorcy,
- wszczepienie pobranych w pierwszym etapie serca i płuc biorcy.

### **Pobranie narządów od dawcy**

Technika pobrania narządów różni się pomiędzy poszczególnymi ośrodkami. Bronchofiberoskopia poprzedza rozpoczęcie procedury chirurgicznej pobrania. W bronchoskopii zwraca się uwagę na anatomię drzewa oskrzelowego w kontekście ewentualnej potrzeby dodatkowych działań wymagających np. redukcji rozmiaru wszczepianego płuca, co niewątpliwie stanowi rzadkość. Największą uwagę zwraca się na obecność krwi, ropnej lub zachłystowej treści w drzewie oskrzelowym. W przypadku obecności wydzieliny o charakterze ropnym należy ocenić stan oskrzeli po jej odessaniu oraz ewentualne ponowne pojawienie się wydzieliny wkrótce po odessaniu. Szybkie (czyli takie, które można zaobserwować w czasie wykonywania badania) ponowne pojawienie się wydzieliny jest prognostycznie złe i zazwyczaj prowadzi do odstąpienia od pobrania płuc. Po potwierdzeniu zadowalającego obrazu oskrzeli w wykonanej przedoperacyjnie bronchofiberoskopii chirurg otwiera klatkę piersiową, wykonując pośrodkową sternotomię. Otwarty zostaje worek osierdziowy i obie jamy opłucne. Wykonana jest ocena makroskopowa ze zwróceniem szczególnej uwagi na obszary niedodmy płuc (które praktycznie zawsze występują) i, co ważniejsze, na łatwość ich rozprężenia pod kontrolą wzroku we współpracy z anestezjologiem prowadzącym wentylację. W razie wątpliwości dotyczących jednego płuca można selektywnie ocenić gazometrię pobraną z żył płucnych. Jeśli na tym etapie chirurg ocenia sytuację jako prawidłową, mobilizuje aortę, żyły główne górną i dolną oraz tchawicę proksymalnie. Podanie systemowe heparyny poprzedza kaniulację aorty wstępującej dla podania kardioplegii oraz pnia tętnicy płucnej dla podania pneumoplegii. Gdy wszystkie zespoły pobierające narządy (dotyczy pobrania wielonarządowego) zasygnalizują pełne przygotowanie, wówczas do tętnicy płucnej podawany jest bolus prostacykliny – epoprostenolu (*Flolan, Veletri*). Po pojawieniu się spadku ciśnienia tętniczego wywołanego prostacykliną wykonuje się zaklepowanie aorty wstępującej i rozpoczęcie podawania kardioplegii oraz równoległe podawanie pneumoplegii do tętnicy płucnej. W celu dekompresji jam serca w przypadku pobierania serca i płuc w jednym bloku odcina się w odpowiednio szerokim miejscu uszko lewego przedsionka, aby umożliwić drenaż komory. Chirurg ocenia szybkość zatrzymania akcji serca, upewnia się, że nastąpiło w fazie rozkurczu oraz ocenia równomierność i szybkość schłodzenia ścian serca, co pośrednio wskazuje na wydolność krążenia wieńcowego. Po przepłukaniu narządów roztworem prezerwacyjnym ponownie ocenia się makroskopowo płuca, oceniając ich powietrzność i plastyczność. Jest to bardzo ważny etap oceny płuc, gdyż dobrze jest znany fakt, iż obszary płuc, które uległy istotnemu zapaleniu, były w zbyt długo trwającej niedodmie lub zostały stłuczone, tracą powietrzność pod wpływem przepłukania łożyska naczyniowego płuc roztworem krystaloidowym, jakim są płyny prezerwujące płuca. Dzieje się tak pomimo, iż przed podaniem pneumoplegii takie obszary w ocenie makroskopowej oceniane są na prawidłowo powietrzne.

Poza temperaturą pneumoplegii płuca schładza się dodatkowo zewnątrzroztworami zimnej soli fizjologicznej. Tchawicę po łagodnej insulfacji płuc przez zespół anestezjologiczny zamyka się staplerem w taki sposób, aby płuca na czas transportu były rozprężone. Serce i płuca wycina się *en block*. Narządy umieszcza się w jałowych workach w lodówce transportowej.

### **Wyszczepienie serca i płuc biorcy**

W zależności od ośrodka dominują dwie techniki otwarcia klatki piersiowej dla jednoczesowego przeszczepienia serca i płuc. Pierwsza z nich to klasyczna sternotomia pośrodkowa, a druga to cięcie poprzeczne klatki piersiowej (*clam shell incision*) wykonywane po obu stronach na wysokości czwartego międzyżebra oraz poprzecznej sternotomii na adekwatnej wysokości. Następnie otwiera się worek osierdziowy i obie jamy opłucnej.

Zabieg wykonuje się przy użyciu krążenia pozaustrojowego. Sposoby kaniulacji centralnych naczyń, zwłaszcza żylnych, mają wiele różnych wariantów. Ostatecznie celem jest uzyskanie możliwości podawania krwi do aorty wstępującej oraz drenażu spływu żylnego z obu żył głównych (górnej i dolnej) na poziomie kilku litrów na minutę, tak aby móc w pełni podtrzymywać prawidłowe ukrwienie ciała.

Do najważniejszych zadań chirurga podczas wycinania chorych narządów należy ochrona nerwów przeponowych (są one krytycznie ważne dla powodzenia operacji!), nerwu krtaniowego wstecznego oraz nerwów błędnych. Zadanie to jest szczególnie utrudnione, gdy stwierdza się obecność zrostów opłucnowych.

Spośród wielu technik wycinania najczęściej wybierana jest ta, która rozpoczyna się od wycięcia serca, z ogromną dbałością o hemostazę śródpiersia. Opisywane są techniki całkowitego wycięcia serca z usunięciem komór i obu przedsionków serca (zespoleń bicavalne) poprzez pozostawienie całej tylnej części prawego przedsionka (zspoleń *atrial cuff*) i/lub pozostawieniem tylnej ściany lewego przedsionka dla uniknięcia krwawienia z tylnego śródpiersia. Krwawienie z tylnego śródpiersia jest w literaturze i wypowiedziach warsztatowych opisywane jako jedna z największych przeszkód w drodze do powodzenia takiej operacji. Z powyższego wynika bezpośrednio tak duża liczba różnych technik wykonania tego etapu. Po usunięciu serca wykonuje się usunięcie płuc. Na tym etapie, w zależności od planowanej techniki wykonania połączenia drzewa oskrzelowego biorcy i dawcy, dostępne są różne warianty. Po usunięciu narządów przeprowadza się staranną hemostazę ze szczególnym uwzględnieniem tętnic oskrzelowych. Podkreśla się szczególnie, że staranność hemostazy na tym etapie jest kluczowa, albowiem po wprowadzeniu i wszczępieniu serca i płuc dostępność do tych okolic jest znikoma lub wręcz niemożliwa. W trakcie wszystkich manewrów należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ istnieje ryzyko uszkodzenia nerwu przeponowego, krtaniowego wstecznego i nerwu błędnego<sup>12</sup>.

## Wszczepienie serca i płuc

Zabieg implantacji rozpoczyna się od przygotowania przeszczepu (serce i płuca *en block*). Wycina się nieistotną tkankę śródpiersia oraz zamyka uprzednio nacięte uszko lewego przedsionka. W zależności od wybranej techniki przecina się na odpowiedniej wysokości tchawicę lub oskrzela główne. Obowiązuje zasada mówiąca, że im krótszy kikut oskrzelowy od strony dawcy, tym lepiej dla gojenia zespolenia. Po takim przygotowaniu przeszczep jest umieszczany w klatce piersiowej biorcy. W zależności od wybranej techniki połączeń drzewa oskrzelowego wszczepianie zaczyna się od zespoleń na tchawicy lub od zespoleń sercowych. Tchawicę biorcy zespała się z tchawicą dawcy na poziomie jeden lub dwa pierścienie powyżej ostrogi głównej. W zależności od indywidualnych preferencji przeszczepiającego chirurga używa się tylko szwu ciągłego lub stosuje szew ciągły na ścianie błoniastej tchawicy i szwy pojedyncze na tchawicy chrzęstnej. Następnie zespolenie tchawicy pokrywa się pobliską tkanką, aby zapewnić dodatkowe ukrwienie oraz oddzielić to zespolenie od dużych naczyń. Opisywano bowiem powikłane gojenia zespoleń tchawiczych z fatalnym przebiegiem ściany dużych naczyń. Pozostaje zespolenie aorty, żyły głównej górnej i dolnej lub zespolenie prawego przedsionka serca. W przypadku połączeń na poziomie oskrzeli głównych wszczepianie zaczyna się od zespoleń sercowych<sup>13</sup>.

Po wykonaniu zespoleń i starannym odpowietrzeniu wszczepionych narządów zespół chirurgiczny kolejny raz powinien skoncentrować się na uzyskaniu nieskazitelnej hemostazy.

Pełne monitorowanie hemodynamiczne i obrazowe z zastosowaniem echokardiografii przepłykowej pozwala ocenić, czy przeszczepione serce jest już zdolne do przejęcia swojej funkcji pompy. Stopniowe obciążanie płuc przepływem krwi pozwala oceniać funkcję płuc pod kątem sprawności dyfuzji gazów.



Jeżeli stan pacjenta na to pozwala, odłącza się krążenie pozaustrojowe. Od tej chwili można już całkowicie ocenić funkcję i sprawność przeszczepionych narządów. Jeżeli ocena wypada korzystnie, farmakologicznie odwraca się działanie heparyny. Następnie chirurg zamyka klatkę piersiową, zwracając szczególną uwagę na hemostazę. Po zakończonym zabiegu wskazane jest wykonanie bronchofiberoskopii celem oceny zespożeń i odessania ewentualnej wydzieliny<sup>14-15</sup>.

## Wyniki i przeżycie długoterminowe

Wyniki i długoterminowe przeżycie pacjentów po przeszczepieniu serca i płuc znacząco poprawiły się od lat 80., kiedy odbył się pierwszy tego typu zabieg. Dane dotyczące przeżycia podane w rejestrze ISHLT z 2019 roku za okres 1992–2017 obejmują 2829 pacjentów. Przeżycie po roku, 5 i 15 latach od przeszczepienia wynosi odpowiednio 65%, 50% i 27%. U pacjentów, którzy przeżyją pierwszy rok po przeszczepie, warunkowa mediana przeżycia wynosi 11,2 lat. Poprawę wyników odległych można przypisać większemu doświadczeniu ośrodków wykonujących zabiegi, lepszej selekcji pacjentów, udoskonaleniu technik chirurgicznych, terapii immunosupresyjnej zapobiegającej odrzuceniu przeszczepu oraz lepszemu zrozumieniu czynników ryzyka zachorowalności i śmiertelności.

Długoterminowe wyniki po przeszczepieniu serca i płuc są znacznie gorsze niż u pacjentów po przeszczepieniu jedynie serca. Jednocześnie są bardzo zbliżone do wyników pacjentów poddanych przeszczepieniu płuc, a zdecydowana większość powikłań po zabiegu ma związek z płucami. Dlatego też opieka pooperacyjna jest bardziej podobna do przeszczepu płuc niż przeszczepu serca. Z doświadczeń własnych autora znane jest 20-letnie przeżycie pacjenta w Polsce.

Najczęstsze przyczyny zgonów w pierwszym roku po przeszczepieniu to infekcja (24,8%), pierwotna niewydolność przeszczepu (24,5%) i powikłania techniczne (14,8%). Po roku od przeszczepienia najczęstsze raportowane przyczyny zgonu to infekcja (24%), zarostowe zapalenie oskrzelików (21,9%) i późna niewydolność graftu (15,3%)<sup>16-19</sup>.

## PIŚMIENNICTWO

1. Shudo Y, Kasinpila P, Lingala B, et al. Heart-lung transplantation over the past 10 years: an up-to-date concept. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55:304–308.
2. Hayes, D, Galantowicz M, Hoffman TM. Combined Heart–Lung Transplantation: A Perspective on the Past and the Future. *Pediatr Cardiol.* 2013;34:207–212.
3. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37:1169–1183.
4. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-eighth adult lung and heart-lung transplant report-2011. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:1104–1122.
5. Harringer W, Haverich A. Heart and heart-lung transplantation: standards and improvements. *World J Surg.* 2002;26: 218–225.
6. Stern LK, Selby VN, Kolaitis NA, et al. Heart-lung transplantation: A viable option for connective tissue diseases. *Clin Transplant.* 2020;34:e13776.
7. Thacker J, Toyoda Y. Lung and heart-lung transplantation at University of Pittsburgh: 1982–2009. *Clin Transplant.* 2009; 179–195.
8. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report 2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32: 965–978.
9. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014-an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1–15.

10. Mehra MR, Canter CR, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:1–23.
11. Braithwaite SA, van der Kaaij NP. New Techniques for Optimization of Donor Lungs/Hearts. *Anesthesiol Clin.* 2019;37:639–660.
12. Vouhe PR, Darteville PG. Heart lung transplantation: technical modifications that may improve the early outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97:906.
13. Griffith PB, Magliato KE. Heart;Lung Transplantation. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1999;4:124–141.
14. Pasupneti S, Gundeep D, Reitz B, et al. Combined Heart Lung Transplantation An Updated Review of the Current Literature. *Transplantation.* 2017;101:2297–2302.
15. Huddleston C, Richey SR. Heart-lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2014;6:1150–1158.
16. Icenogle TB, Copeland JG. A technique to simplify and improve exposure in heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:1590–1593.
17. Toyoda Y, Thacker J, Santos R, et al. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:1116–1122.
18. Toyoda Y, Toyoda Y. Heart-lung transplantation: adult indications and outcomes. *J Thorac Dis.* 2014;6:1138–1142.
19. Pasupneti S, Gundeep D, Reitz B, et al. Combined Heart Lung Transplantation An Updated Review of the Current Literature. *Transplantation.* 2017;101:2297–2302.

**AMLOZEK**  
Amlodipinum

**AXTIL**  
Ramiprilum

**TELMIZEK HCT**  
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum

**TELMIZEK**  
Telmisartanum

**EZEHRON DUO**  
Rosuvastatinum + Ezetimibum

**CANDEZEK COMBI**  
Candesartanum cilexetili + Amlodipinum

**RAMIZEK COMBI**  
Ramiprilum + Amlodipinum

**PRESTOZEK COMBI**  
tert-Butylamini perindoprilum + Amlodipinum

**NEBILENIN**  
Nebivololum

**NONPRES**  
Eplerenolum

**ZAHRON**  
Rosuvastatinum

**EZEHRON**  
Ezetimibum

Suplementy diety:

suplement diety  
**PotazeK**  
chlorek potasu 610 mg

suplement diety  
**PotazeKMAG**  
chlorek potasu + cytrynian magnezu

suplement diety  
**PotazeKMAX**  
chlorek potasu 900 mg



ISBN 978-83-67147-16-3