CORE
Metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
Provided by Via Medica Journals

PROBLEMY
KLINICZNE

Wojciech Modrzejewski, Włodzimierz J. Musiał

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Stare i nowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego — jak zahamować epidemię miażdżycy? Część II

Old and new cardiovascular risk factors — how to stop the atherosclerosis epidemic? Part II

STRESZCZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce, stanowiąc prawie 50% wszystkich zgonów. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że występowanie i umieralność z powodu tych chorób ściśle korelują z występowaniem czynników ryzyka miażdżycy. Wśród nich najważniejszą grupę stanowią czynniki klasyczne, takie jak: dyslipidemie, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość, wiek, płeć, mała aktywność fizyczna i czynniki psychospołeczne. Czynniki ryzyka podzielono na poddające się modyfikacji i niemodyfikowalne. Pierwsze z nich wiążą się ze stylem życia oraz z cechami biochemicznymi i fizjologicznymi, które można zmienić. Drugie czynniki to cechy, na które nie można wpłynąć, jednak umożliwiają określenie osoby z wysokim ryzykiem rozwoju choroby sercowo-naczyniowej.

Aby ocenić zagrożenia osoby nieobciążonej innymi schorzeniami poza chorobą układu sercowo-naczyniowego, należy oszacować globalne ryzyko obejmujące wszystkie rozpoznane czynniki ryzyka u danej osoby. W ramach prewencji pierwotnej trzeba przede wszystkim dążyć do zmiany stylu życia i w razie potrzeby zastosować leczenie farmakologiczne. W profilaktyce wtórnej u osób z chorobą sercowo-naczyniową należy nie tylko wyeliminować lub modyfikować konwencjonalne czynniki ryzyka, ale także często wdrożyć agresywną farmakoterapię tych czynników.

Wymienione obciążenia stwierdza się u około 50–90% pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Wiele cech genetycznych, biochemicznych, właściwości ściany naczyń może być determinantem ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od klasycznych czynników ryzyka. Niektóre z nich wiążą się przyczynowo z rozwojem aterotrombozy, na przykład polimorfizm genetyczny lub czynniki krzepnięcia. Białko C-reaktywne i homocysteinę rozważa się jako czynniki będące przyczyną choroby, a zwiększoną grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej lub wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych — jako markery

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Musiał
Klinika Kardiologii
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A,
15–276 Białystok
tel./faks: (85) 746 86 56/746 86 04
e-mail: musialwj@poczta.onet.pl

Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 2081–2450

wczesnego uszkodzenia ściany naczynia. Brakuje jednak wystarczająco przekonujących danych z badań klinicznych, że stosowanie terapii ukierunkowanej na zwalczanie nowych czynników poprawia efekty lecznicze i prognostyczne.
Należy jednak podkreślić, że jeżeli nawet nowe determinanty ryzyka nie poprawiają stratyfikacji ryzyka, to dostarczają wartościowej wiedzy na temat patofizjologii chorób układu sercowo-naczyniowego. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 3, 168–176).
słowa kluczowe: choroby sercowo-naczyniowe, klasyczne czynniki ryzyka, nowe czynniki ryzyka, epidemiologia, profilaktyka

ABSTRACT

Conventional risk factors for atherosclerosis are confirmed in 50–90% of patients with cardiovascular diseases. A number of genetic, biochemical and vascular wall features may determine cardiovascular risk, independent of classical risk factors. Some of them are pathophysiologically associated with atherothrombosis, for example genetic polymorphisms or coagulation factors. Moreover, C-reactive protein or plasma homocysteine are considered to be a reason for disease. Next, there are the markers of early injury of vascular wall, like increased carotid artery intima-media thickness or coronary calcium score. However, no convincing data from clinical trials is available to confirm that tailored treatment of the new cardiovascular risk factors brings therapeutic and prognostic benefits.
One should stress, that the new risk determinants substantially increase our knowledge in patophysiology of cardiovascular disease, even if they do not contribute to risk stratification. (*Forum Zaburzen Metabolicznych* 2010, vol. 1, no 3, 168–176)

key words: cardiovascular diseases, genetic features, biochemical disorders, vascular wall dysfunction

WSTĘP

Aby lepiej zrozumieć patogenezę chorób układu sercowo-naczyniowego i udoskonalić ocenę ryzyka, położono znaczny nacisk na poszukiwanie zmiennych, które niezależnie od klasycznych czynników mogłyby poprawić stratyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego. Po opublikowaniu wyników badania INTERHEART wielu badaczy zastanawiało się, czy istnieją jeszcze dodatkowe, nowe czynniki ryzyka i czy zwiększają one przydatność dotychczas stosowanych modeli oceny ryzyka sercowo-naczyniowego? Dzięki udoskonaleniu technik badawczych oraz coraz lepszemu rozumieniu mechanizmów i patomechanizmów funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego lista tych czynników jest coraz dłuższa i wciąż nie do końca ustalona. Wiele czynników genetycznych, markerów biochemicznych lub właściwości naczyń może być zidentyfikowanych jako determinanty ryzyka sercowo-naczyniowego niezależnie od klasycznych czynników ryzyka.
Niektóre spośród tych determinantów są przyczynowo powiązane z rozwojem aterotrombozy, na przykład polimorfizm genetyczny czy czynniki krzepnięcia. Inne rozważane są jako czynniki będące przyczyną choroby, na przykład białko C-reaktywne(CRP, *C-reactive protein*) lub jako markery wczesnego etapu uszkodzenia ściany naczynia, na przykład zwiększona grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej czy wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych. Nie do koń-

ca wiadomo, czy taki nowy element ryzyka sercowo-naczyniowego reprezentuje przyczynę, świadczy o wczesnym etapie uszkodzenia naczynia czy też oznacza i jedno i drugie.

CZYNNIKI GENETYCZNE

Przedwczesne występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego u krewnych pierwszego stopnia w wieku poniżej 55 lat dla mężczyzn i poniżej 65 lat dla kobiet wiąże się z co najmniej 2-krotnym wzrostem ryzyka. Wykazano również, że ryzyko choroby wieńcowej zwiększa się w przypadku istnienia większej liczby krewnych z chorobą wieńcową oraz występowania choroby wieńcowej u krewnych w młodym wieku [1]. **Istnieją ścisłe dowody, że zawał serca i inne choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, szczególnie pojawiające się w młodym wieku, są uwarunkowane genetycznie**. Gen może usposabiać do rozwoju choroby układu sercowo-naczyniowego w przypadku, gdy stwierdza się jego obecność funkcjonalną w wielu formach — tak zwany polimorfizm czynnościowy. Należy do niego zmiana typu insercja/delecja oraz polimorfizmy pojedynczych nukleotydów. Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz polimorfizmów wyodrębniono kilka odmian, które mają prawdopodobnie istotny, jednak umiarkowany wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe. Należą do nich warianty apo E (APOE), inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen-activator inhibitor-1*), inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) i geny enzymu reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR, *5,10-methylene tetrahydrofolate reductase*) [2].

Istnieją ścisłe dowody, że zawał serca i inne choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, szczególnie pojawiające się w młodym wieku, są uwarunkowane genetycznie

Markery procesu zapalnego, takie jak CRP, są silnym predykatorem zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości

Duże ryzyko wczesnego rozwoju choroby wieńcowej istnieje u osób z rodzinną hipercholesterolemią

Duże ryzyko wczesnego rozwoju choroby wieńcowej istnieje u osób z rodzinną hipercholesterolemią, której częstość występowania ocenia się na 1/500. Jest to choroba zazwyczaj spowodowana mutacją genu receptora lipoproteiny o małej gęstości (LDL-R, *low density lipoprotein receptor*). Rodzinną hipercholesterolemię stwierdza się u 5–10% osób, u których wystąpiły objawy choroby wieńcowej przed 55. rokiem życia. Zmiana stylu życia oraz zastosowanie statyn nawet u młodych osób z hipercholesterolemią, bez objawów choroby wieńcowej, przedłuża życie i poprawia jego jakość [3]. Jednak u około 3% osób z rodzinną hipercholesterolemią stwierdza się defekt genu apoproteiny B-100, będącego ligandem receptora LDL. Dotychczas określono ponad 700 różnych mutacji. Wydaje się, że ten defekt genetyczny ma łagodniejszy przebieg kliniczny w porównaniu z mutacją genu LDL-R [4]. Najczęściej stwierdzaną postacią ciężkiej hiperlipidemii jest rodzinna złożona hiperlipidemia. Schorzenie to występuje u około 1/100 przypadków i zależy prawdopodobnie od zaburzeń wielogenowych [1].

WSKAŹNIKI REAKCJI ZAPALNEJ

Podstawową rolę w progresji zmian miażdżycowych ma stan zapalny. Dowody łączące zapalenie z procesem aterogenezy pochodzą z badań ostrej i przewlekłej fazy choroby wieńcowej. W badaniach wykazano, że markery procesu zapalnego, takie jak CRP, są silnym predykatorem zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości. U osób ze stabilną chorobą wieńcową wyższe stężenie CRP zwiększa ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, a u chorych z dławicą niestabilną i zawałem serca oznacza gorsze rokowanie i ryzyko powikłań zarówno w czasie hospitalizacji, jak i w obserwacji 6–12-miesięcznej [5].

Białko C-reaktywne powoduje dysfunkcję śródbłonka naczyń, sprzyja powstawaniu zakrzepicy oraz zwiększa napływ komórek zapalnych do ściany tętnic. Wysokie stężenie CRP lub amyloidu A w surowicy może oznaczać większy proces zapalny w ścianie tętnic, który prowadzi do inwazji komórek zapalnych, uwolnienia enzymów proteolitycznych, uszkodzenia otoczki włóknistej i pęknięcia blaszki miażdżycowej [6].

Ważny udział w rozwoju miażdżycy mają cytokiny prozapalne. Czynnik martwicy nowotworu α (TNFα, *tumor necrosis factor-*α) nasila ekspresję receptorów dla monocytów na powierzchni uszkodzonego śródbłonka, powodując zwiększenie liczby monocytów przechodzących do przestrzeni podśródbłonkowej i ulegających tam przekształceniu w makrofagi [7]. Wykazano podwyższone stężenie TNFα u chorych z zawałem serca i niestabilną chorobą wieńcową. Według niektórych autorów wyższe stężenie tej cytokiny u osób po zawale serca może zwiększyć ryzyko kolejnego zawału w przyszłości [7], jednak nie wykazano tej zależności u pacjentów bez przebytego zawału serca [8].

Istnieją dowody, że inna prozapalna cytokina — interleukina-6 (IL-6, *interleukin 6*) wiąże się z ryzykiem choroby wieńcowej. Wykazano podwyższone stężenie IL-6 u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, w tym z zawałem serca, a także u zdrowych osób, u których w przeszłości wystąpił zawał [9, 10]. Wykazano dodatnią korelację między stężeniem IL-6, IL-18 oraz TNFα a tradycyjnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, jednak ten fakt nie miał bezpośredniego wpływu na wystąpienie zawału serca w przyszłości [11]. Cytokiny wykazały silną korelację z innymi markerami procesu zapalnego, jak CRP, fibrynogen czy amyloid A w surowicy, i były niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju incydentów sercowo-naczyniowych w przyszłości [12]. Stężenie IL-6 jest podwyższone w czasie zakażeń, w związku z czym zakładano, że niektóre infekcje bakteryjne i wirusowe mogą nasilać rozwój zmian miażdżycowych. Jednak nie stwierdzono zależności między podwyższonym mianem przeciwciał klasy IgG przeciw *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, wirusom *herpes simplex* i cytomegalowirusom a zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego, a także z podwyższonym stężeniem markerów procesu zapalnego w zakażeniach wywołanych tymi drobnoustrojami [13, 14]. Wyniki opublikowanego niedawno badania *Justification for the Use of statins in Primary prevention:an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) wykazały, że u osób zdrowych bez hiperlipidemii, lecz z podwyższonym stężeniem CRP mierzonym metodą wysokiej czułości (hs-CRP, *high sensitivity CRP*), zastosowanie rosuwastatyny znamiennie zmniejszyło częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych [15]. Istnieje więc możliwość, że leczenie przeciwzapalne dostarczy nowego podejścia do terapii i prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego.

CZYNNIKI TROMBOGENNE

W licznych badaniach wykazano związek podwyższonego stężenia fibrynogenu z chorobami układu sercowo-naczyniowego [16]. Stwierdzono, że redukcja podwyższonego stężenia fibrynogenu u pacjentów z chorobą wieńcową zmniejsza liczbę zgonów z przyczyn sercowych oraz udarów niedokrwiennych mózgu [17]. Należy podkreślić, że zaprzestanie palenia tytoniu, redukcja masy ciała, regularny wysiłek fizyczny, umiarkowane spożywanie alkoholu, a także stosowanie fibratów może znamiennie obniżyć stężenie fibrynogenu w osoczu. Na podstawie wielu badań i metaanaliz wykazano również związek z ryzykiem występowania incydentów wieńcowych a czynnikiem von Willebranda, D-dimerem, czynnikiem VII krzepnięcia, PAI-1 [18]. **Występowanie czynników trombogennych o potwierdzonym związku z ryzykiem choroby wieńcowej jest uzależnione od poddających się modyfikacji czynników związanych ze stylem życia**. Wykazano ścisły związek palenia tytoniu ze stężeniem fibrynogenu i D-dimeru [1]. U kobiet w wieku powyżej 35 lat palenie i jednoczesne stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych prowadzi do zwiększonej liczby zawałów serca w mechanizmie wytworzenia zakrzepu. U kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne z mniejszą zawartością etynyloestradiolu występuje istotnie zwiększone

Redukcja podwyższonego stężenia fibrynogenu u pacjentów z chorobą wieńcową zmniejsza liczbę zgonów z przyczyn sercowych oraz udarów niedokrwiennych mózgu

IMT wiąże się z rozwojem chorób sercowo-naczyniowych i jest niezależnym predykatorem zawału serca i udaru mózgu

stężenie fibrynopeptydu A i fibrynogenu, a u kobiet palących stwierdzono dodatkowo brak kompensacyjnego wzrostu antytrombiny III [19]. Nie ulega wątpliwości, że nałóg palenia wywiera istotny wpływ na układ krzepnięcia i w kilku mechanizmach nasila związane z nim procesy.

HOMOCYSTEINA

Wyniki badań epidemiologicznych oraz ich metaanalizy wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego u osób z wysokim stężeniem homocysteiny w osoczu. Wielkość ryzyka ocenia się od 20% w prospektywnych badaniach kohortowych do 80% w badaniach retrospektywnych [20–22]. Wykazano również istotny związek homocysteiny ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak zawał serca, udar mózgu, zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, nawrót incydentów wieńcowych, postęp choroby niedokrwiennej serca [23]. Jednak w kilku badaniach nie potwierdzono takiej zależności [24, 25]. Jedną z ważniejszych przyczyn hiperhomocysteinemii jest niedobór kwasu foliowego i witamin B6 i B12. Dieta bogata w kwas foliowy obniża stężenie homocysteiny we krwi, jednak nie wykazano korzystnego wpływu suplementacji kwasu foliowego i witaminy B na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z dominującą chorobą naczyń lub cukrzycą mimo obniżenia stężenia homocysteiny [26, 27]. Zwiększone stężenie homocysteiny w surowicy istotnie zwiększa ryzyko związane z paleniem tytoniu, nadciśnieniem tętniczym i hiperlipidemią [1]. **U chorych z hiperhomocysteinemią zaleca się zwalczanie klasycznych czynników ryzyka.**

GRUBOŚĆ BŁONY WEWNĘTRZNEJ I ŚRODKOWEJ TĘTNICY SZYJNEJ

Na podstawie pomiaru grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej za pomocą ultrasonografii w prezentacji B-mode można wykryć wczesne zmiany miażdżycowe, zanim pojawi się zwężenie światła naczynia. Grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej w przedziale 0,9–1,5 mm oznacza pogrubienie błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej, natomiast grubość powyżej 1,5 mm oznacza blaszkę miażdżycową. Wykazano, że IMT (*intima–media thickness*) wiąże się z rozwojem chorób sercowo-naczyniowych i jest niezależnym predykatorem zawału serca i udaru mózgu [28, 29]. Stwierdzono także, że **wiele klasycznych czynników ryzyka wpływa na wielkość IMT, a leczenie farmakologiczne zatrzymuje progresję lub nawet zmniejsza wielkość już powstałych zmian w tętnicy szyjnej** [30]. Według wytycznych Polskiego Forum Profilaktyki IMT, oceniona za pomocą ultrasonografii, jest wskaźnikiem zaawansowania miażdżycy i umożliwia ocenę ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u bezobjawowych osób z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym [31].

WSKAŹNIK UWAPNIENIA TĘTNIC WIEŃCOWYCH

Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (CS, *calcium score*), oznaczany w tomografii komputerowej, jest uznanym markerem zaawansowania zmian miażdżycowych [32]. Wiele doniesień wskazuje na szczególnie istotne znaczenie rokownicze CS u chorych z umiarkowanym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej w ciągu 10 lat [33]. W tym samym przedziale wieku wyższą wartość CS stwierdzono u mężczyzn (różnica ta zmniejsza się dopiero u osób po 60. rż.). Odnotowano także różnice populacyjne — w Europie wykazano niższy CS w porównaniu z populacją północnoamerykańską, zwłaszcza u osób nieleczących się z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [34]. Przyjęto, że za małe ryzyko wystąpienia istotnej hemodynamicznie choroby wieńcowej przemawia wartość CS poniżej 100 jednostek Agatstona (j.A), natomiast wartość CS powyżej 400 j.A. wiąże się z dużym ryzykiem rozwoju tej choroby [35]. Wyniki badań pro-

spektywnych wykazały, że **wysoki CS umożliwia przewidywanie wystąpienia choroby wieńcowej niezależnie od konwencjonalnych czynników ryzyka oraz stężenia CRP** [36]. Stwierdzono również, że stopień zaawansowania uwapnienia tętnic wieńcowych koreluje dodatnio z występowaniem i wielkością zwężeń naczyń w klasycznej koronarografii. Nie wykazano natomiast związku pomiędzy lokalizacją zwapnień a umiejscowieniem krytycznych zwężeń. Podkreśla się, że wartość CS = 0 pozwala na wykluczenie choroby wieńcowej [37]. Jednak nie wszyscy autorzy podzielają ten pogląd. W niedawno opublikowanych doniesieniach wykazano, że u około 19% pacjentów z wartością CS wynoszącą zero mogą wystąpić istotne zwężenia tętnic wieńcowych, a u około 12% chorych z niewykazanym uwapnieniem tętnic wieńcowych w tomografii komputerowej należy wykonać zabiegi rewaskularyzacyjne w ciągu najbliższych 30 dni [38]. Należy przeprowadzić większą liczbę badań klinicznych, których wyniki jednoznacznie odpowiedzą na pytanie, czy CS jest wiarygodnym markerem oceny progresji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.

CZĘSTOTLIWOŚĆ RYTMU SERCA

Podwyższona częstotliwość rytmu serca wiąże się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego oraz śmiertelności ogólnej. Wykazano również, że szybsza czynność serca w spoczynku zwiększa ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji ogólnej, u chorych z nadciśnieniem tętniczym, u osób z cukrzycą oraz u pacjentów z rozpoznaną wcześniej chorobą wieńcową [39]. Wyniki badań epidemiologipcznych wykazały, że podwyższona częstotliwość rytmu serca jest niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, szczególnie u mężczyzn [40]. Przyspieszona spoczynkowa czynność serca ułatwia występowanie zaburzeń rytmu oraz niedokrwienia mięśnia sercowego, a także progresję miażdżycy poprzez układ hemostazy. W metaanalizach wykazano korzyści leczenia β-adrenolitykami u chorych po przebytym zawale serca, które zależały od poziomu redukcji częstotliwości rytmu serca [41]. Beta-adrenolityki oraz selektywne inhibitory kanałów I_f są także skuteczne w leczeniu dławicy piersiowej [42].

GRYPA

Śmiertelność związana z grypą wśród osób z chorobami układu krążenia jest większa w porównaniu z innymi chorobami przewlekłymi. Grypa powoduje nasilenie objawów klinicznych u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego i u chorych z cukrzycą. Wyniki badań epidemiologicznych wykazały, że ryzyko powikłań, hospitalizacji i zgonu z powodu grypy jest wyższe u osób po 65. roku życia oraz u pacjentów z chorobami przewlekłymi [43]. Aktualnie są rozważane dwa mechanizmy, przez które grypa może wpływać na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Zakażenie wirusem grypy powoduje produkcję przeciwciał przeciw zmodyfikowanym lipoproteinom o niskiej gęstości, co powoduje rozwój i progresję zmian miażdżycowych w ścianie naczynia. Drugi mechanizm dotyczy bezpośredniej kolonizacji wirusa w ścianie naczynia, która inicjuje miejscową reakcję autoimmunologiczną nasilającą proces aterogenezy [44].
Na podstawie wielu dowodów stwierdzono, że **szczepienie przeciw grypie osób z chorobami układu krążenia chroni je przed niekorzystnymi zdarzeniami, takimi jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także niezakończonymi zgonem** [45]. Szczepienia przeciw grypie **wywierają efekt ochronny zwłaszcza u starszych osób**, zmniejszają potrzebę hospitalizacji szczególnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca oraz redukują ryzyko incydentów naczyniowo-mózgowych [46]. Szczepienie przeciw grypie obecnie zaleca się również u osób z cukrzycą, która często występuje u pacjentów

Szczepienie przeciw grypie osób z chorobami układu krążenia chroni je przed niekorzystnymi zdarzeniami, takimi jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także niezakończonymi zgonem

Szybsza czynność serca w spoczynku zwiększa ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego

z chorobami układu sercowo-naczyniowego [47]. Według zaleceń *American Hart Association/American College of Cardiology* (AHA/ /ACC) należy szczepić przeciw grypie we wtórnej prewencji osoby z chorobą wieńcową oraz innymi chorobami naczyniowymi na podłożu miażdżycy [46].

Dotychczas nie wykazano, że szczepienie przeciw grypie jest szkodliwe u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego [45, 48].

ZANIECZYSZCZENIE POWIETRZA

Wyniki badań epidemiologicznych oraz klinicznych wykazały szkodliwy wpływ zanieczyszczenia powietrza w otoczeniu na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego. Substancje zanieczyszczające środowisko (tlenek węgla, tlenki azotu, dwutlenek siarki, ozon, ołów oraz pyły) zwiększają częstość hospitalizacji i śmiertelność z powodu chorób układu krążenia. Znaczne nasilenie tego zjawiska zauważono u osób z zastoinową niewydolnością serca lub u chorych z zaburzeniami rytmu serca [49]. Szczególną uwagę zwrócono na fakt, że wysokie stężenie pyłów o małej średnicy (mniejszej lub równej 2,5 μm) wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zawału serca [50]. Wykazano również, że **długotrwała ekspozycja na pyły o małej średnicy wiąże się ze zwiększoną częstością występowania chorób układu sercowo-naczyniowego** (choroba wieńcowa, zawał serca, udar mózgu) oraz z wyższą śmiertelnością z powodu tych chorób wśród kobiet po menopauzie [51]. Zarówno długotrwała, jak i krótkotrwała ekspozycja na pyły powoduje przyspieszenie czynności serca, wzrost ciśnienia tętniczego, podwyższenie stężenia fibrynogenu oraz innych czynników krzepnięcia, kurcz tętnic, wzrost CRP, dysfunkcję śródbłonka naczyń oraz zmniejszenie zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) [52]. Następstwem tego są zmiany niedokrwienne w EKG, objawy dławicy piersiowej, groźne komorowe zaburzenia rytmu oraz większe ryzyko wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych [53, 54].

Według wytycznych Polskiego Forum Profilaktyki „monitorowanie jakości powietrza i ograniczenie emisji spalin i pyłów przemysłowych powinno stanowić element strategii ogólnopopulacyjnych w prewencji chorób sercowo-naczyniowych". Jednak dotychczas nie opracowano wiarygodnych metod, które mogłyby znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej.

PODSUMOWANIE

Wyniki badań dotyczących licznych nowych czynników ryzyka ułatwiają zrozumienie wielu procesów prowadzących do rozwoju miażdżycy, mimo że niektóre spośród tych czynników nie poprawiają stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego. Częste występowanie konwencjonalnych czynników ryzyka, wykazane w badaniach epidemiologicznych nad przyczynami chorób układu sercowo-naczyniowego, nie powinno zniechęcać do poszukiwania nowych czynników i markerów ryzyka. Systematycznie powiększająca się wiedza na temat nowych czynników ryzyka daje nadzieję, że niektóre z nich znajdą zastosowanie w najbliższej przyszłości w codziennej praktyce lekarskiej.

PIŚMIENNICTWO

1. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. i wsp. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Eur. J. Cardiovasc. Prev. Reh. 2003; 10 (supl. 1): S1–S78.
2. Casas J., Cooper J., Miller G.J. i wsp. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association studies. Am. Human. Genet. 2006; 70: 145–169.
3. Goldstein J., Brown M. Familial hypercholesterolaemia. W: Scriver C., Beaudet A., Sly W. Valle D. (red.). The Metabolic Basis of Inherited Disease. McGraw Hill, New York 1995: 1215–1245.
4. Myant N. Familial defective apolipoprotein B-100: a review. Including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis 1993; 104: 1–18.
5. Lloyd-Johns D.M., Liu K., Tian L. i wsp. Narrative review: assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. Ann. Intern. Med. 2006; 145: 35–42

6. Vidula H., Tian L., Liu K. i wsp. Biomarkers of inflammation and thrombosis as predictors of near-term mortality in patients with peripheral arterial disease: a cohort study. Ann. Intern. Med. 2008; 148: 85–93.
7. Ridker P.M., Nader R., Pfeffer M. i wsp. Elevation of tumor necrosis factor-α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. Circulation 2000; 101: 2149–2153.
8. Inoue T., Komoda H., Nonaka M. i wsp. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. Int. J. Cardiol. 2008; 124: 319–325.
9. Biasucci L.M., Bitelli A., Liuzzo G. i wsp. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. Circulation 1996; 94: 874–877.
10. Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation 2000; 101: 1767–1772.
11. Welsh P., Woodward M., Rumley A., Lowe G. Association of pro-inflammatory cytokines, fibrinogen, viscosity and C- reactive protein with cardiovascular risk factors and social deprivation: the fourth Glasgow MONICA study. Br. J. Haematol. 2008; 141: 852–861.
12. Danesh J., Collins R., Appleby P. Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. J. Am. Med. Assoc. 1998; 279: 1477–1482.
13. Ridker P.M. Hennekens C.H., Stampfer M.J., Wang. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. Circulation 1998; 98: 2796–2799.
14. Ridker P.M., Kundsin K., Stampfer M.J., Poulin S., Hennekens C.H. A prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. Circulation 1999; 99: 1161–1164.
15. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive protein. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 2195–2207.
16. Ernst E., Resch K.L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. Ann. Intern. Med. 1993; 118: 956–963.
17. Behar S. Lowering fibrinogen levels clinical update. BIP Study Group. Bezafibrate Infarction Prevention. Blood. Coagul. Fibrinolysis 1999; 10: 41–43.
18. Smith A., Patterson C., Yamell J. i wsp. Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. Circulation 2005; 112: 3080–3087.
19. Collins P., Rosano G., Casey C. i wsp. Zwalczanie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet w okresie okołomenopauzalnym — wspólne stanowisko kardiologów i ginekologów europejskich. Kardiol. Pol. 2007; 65: 1331–1346.
20. Christen W.G., Ajani U.A., Glynn R.J. i wsp. Blood levels of homocysteine and increased risk of cardiovascular disease. Causal or casual? Arch. Intern. Med. 2000; 160: 422–434.
21. Clarke R., Collins R., Lewington S. i wsp. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. J. Am. Med. Assoc. 2002; 288: 2015–2022.
22. Splaver A., Lamas G.A., Hennekens C.H. Homocysteine and cardiovascular disease: biological mechanisms, observational epidemiology, and the need for randomized trials. Am. Heart J. 2004; 148: 34–40.
23. Humphrey L.L., Fu R., Rogers K., Freeman M., Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. Mayo Clin. Proc. 2008; 83: 1203–1212.
24. Wong C.K., Hammett C.J., The R. i wsp. Lack of association between plasma homocysteine concentrations and restenosis rates after a first elective percutaneous coronary intervention without stenting. Heart 2004; 90: 1299–1302.
25. Boufidou A.I., Makedou A.D., Adamidis D.N. i wsp. Association between plasma homocysteine levels and coronary artery disease: a population-based study in northen Greece. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20: 175–180.
26. Bønaa K.H., Njølstad I., Ueland P.M. i wsp. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 1578–1588.
27. Lonn E., Yusuf S., Arnold M.I. i wsp. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 1567–1577.
28. Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R. i wsp. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am. J. Epidemiol. 1997; 146: 483–494.
29. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. i wsp. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 14–22.
30. Smilde T.J., Van Wissen S., Wollersheim H. i wsp. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. Lancet 2001; 357: 577–581.
31. Konsensus Rady Redakcyjnej PFP dotyczący tak zwanych nowych czynników i markerów ryzyka

sercowo-naczyniowego, które mają potencjalnie istotne znaczenie w strategii zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym. Forum Profilaktyki 2007; 2: 1–8.
32. Sangiorgi G., Rumberger J.A., Severson A. i wsp. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologiuc studies of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 31: 126–133.
33. Greenland P., Bonow R.O., Brundage B.H. ACCF/ /AHA 2007 Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring By Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients With Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) Developed in Collaboration With the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 49: 378–402.
34. Schmemuind A., Mohlenkamp S., Berenbein S. i wsp. Population-based assessment of subclinical coronary atherosclerosis using electron-beam computed tomography. Atherosclerosis 2006; 185: 177–182.
35. Gąsior Z., Pysz P., Dąbek J. Współczesna rola wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych w ocenie ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej. Pol. Arch. Med. Wewn. 2007; 117: 91–94.
36. Arad Y., Goodman K.J., Roth M., Newstein D., Guerci A.D. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 46: 158–165.
37. Konieczyńska M., Tracz W., Pasowicz M. i wsp. Use of coronary calcium score in the assessment of atherosclerotic lesions in coronary arteries. Kardiol. Pol. 2006; 64: 1073–1079.
38. Gottlieb I., Miller J.M., Arbab-Zadeh A. i wsp. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 55: 627–634.
39. Diaz A., Bourassa M., Guertin M. i wsp. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur. Heart J. 2005; 26: 967–974.
40. Shaper A., Wannamethee G., Macfarlane P. i wsp. Heart rate, ischaemic heart disease and sudden death in middle-aged British men. Br. Heart J. 1993; 70: 49–55.
41. Kjekshus J. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. Am. J. Cardiol. 1986; 57: 43F–49F.
42. Tardif J., Ford I., Tendera M. i wsp. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur. Heart J. 2005; 26: 2529–2536.
43. Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E. i wsp. Influenza-associated hospitalizations in the United States. J. Am. Med. Assoc. 2004; 292: 1333––1340.
44. Gurevich V.S., Pleskov V.M., Levaya M.V. Autoimmune nature of influenza atherogenicity. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2005; 1050: 410–416.
45. Gurfinkel E.P., Leon de la Fuente R. Mendiz O., Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. Eur. Heart J. 2004; 25: 25–31.
46. Davis M.M., Taubert K., Benin A. i wsp. Influenza Vaccination as Secondary Prevention for Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association/American College of Cardiology. Circulation 2006; 114: 1549–1553.
47. Standards of Medical Care in Diabetes — 2006. American Diabetes Association. Diabetes Care 2006; 29 (supl. 1): s4–s42.
48. Smeeth L., Thomas S.L., Hall A.J. i wsp. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 2611–2618.
49. Brook R.D., Franklin B., Cascio W., Hong Y. i wsp. Air poollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. Circulation 2004; 109: 2655–2671.
50. Peters A., Dockery D.W., Muller J.E. i wsp. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. Circulation 2001; 103: 2810–2815.
51. Miller K.A., Sisovick D.S., Sheppard L. i wsp. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. N. Engl. J. Med. 2007; 356: 447–458.
52. Donaldson K., Stone V., Seaton A. i wsp. Ambient particle inhalation and the cardiovascular system: potential mechanisms. Environ. Health Perspect. 2001; 109 (supl. 4): 523–527.
53. Pekkanen J., Peters A., Hoek G. i wsp. Particulate air pollution and risk of ST- segment depression during repeated submaximal exercise tests among subjects with coronary heart disease: the Exposure and Risk Assessment for Fine and Ultrafine Particles in Ambient Air (ULTRA) study. Circulation 2002: 106: 933–938.
54. Peters A., Liu E., Verrier R.L. i wsp. Air pollution and incidence of cardiac arrhythmia. Epidemiology 2000; 11: 11–17.